



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CANABINÓIDES: ESTRUTURA QUÍMICA, EFEITOS
FARMACOLÓGICOS E UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA**

Trabalho submetido por
Margarida Correia Salero Graça
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Dezembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CANABINÓIDES: ESTRUTURA QUÍMICA, EFEITOS
FARMACOLÓGICOS E UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA**

Trabalho submetido por
Margarida Correia Salero Graça
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Luísa Gonçalves

Dezembro de 2020

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à minha família, que sempre apoiaram a minha decisão de tirar um segundo curso, aquele que eu sempre quis. Foram anos difíceis e tenho-lhes a agradecer a paciência e a motivação.

Às minhas colegas de trabalho, Clara, Margarida e Sofia, por todo o apoio que me deram principalmente neste último ano, por todas as trocas de horário, pela paciência e por toda a disponibilidade.

Resta-me agradecer à minha orientadora, Prof. Doutora Luísa Gonçalves, por todo o seu apoio ao longo deste trabalho e pela sua disponibilidade.

Resumo

Nos últimos anos a *Canábis L. Sativa* tem sido o foco da atenção da comunidade científica em todo o mundo, devido às potenciais aplicações de um dos seus principais componentes – os canabinóides. De facto, os efeitos terapêuticos demonstrados com a sua utilização no tratamento de diversas patologias têm suscitado um interesse crescente por parte de muitos investigadores.

A sua interação com o sistema endocanabinóide tem revelado evidências do envolvimento dos canabinóides em diversos processos fisiológicos como a dor, náuseas, vômitos, esclerose múltipla entre outros. Embora a sua utilização seja controversa, existe um número crescente de estudos que comprovam que os canabinóides podem ser utilizados como terapêutica inicial para diversas patologias. No entanto, é ainda necessária mais investigação para fundamentar a sua aplicação terapêutica. Assim, ao longo deste trabalho, apresentou-se uma visão das diferentes formas como os canabinóides podem ser utilizados para o tratamento de diversas doenças.

Palavras chave: *Canábis L. Sativa*, canabinóides, biossíntese dos canabinóides, sistema endocanabinóide, aplicações terapêuticas.

Abstract

In recent years *Cannabis L. Sativa* has been the focus of attention of the scientific community around the world due to the potential applications of one of its main components - cannabinoids. In fact, the therapeutic effects shown by its use in the treatment of various pathologies have raised increasing interest from many researchers.

Their interaction with the endocannabinoid system has revealed evidence of the involvement of cannabinoids in several physiological processes such as pain, nausea, vomiting, multiple sclerosis among others. Although their use is controversial, there are an increasing number of studies that prove that cannabinoids can be used as initial therapy for several pathologies. However, further research is still needed to substantiate their therapeutic application. Thus, throughout this work, a vision of the different ways cannabinoids can be used for the treatment of several diseases has been presented.

Keywords: *Cannabis L. Sativa*, cannabinoids, biosynthesis of cannabinoids, endocannabinoid system, therapeutic applications.

Índice

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice	5
Índice Figuras	7
Lista de Abreviaturas.....	9
Capítulo I-Introdução	11
1.1 Origem e Contextualização Histórica da Canábis	12
1.2 Aspetos Botânicos da Canábis.....	13
Capítulo II-Biossíntese dos Canabinóides.....	15
2.1 Canabinóides.....	18
2.1.1 (-)-Delta-9- <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol.....	18
2.1.2 (-)-Delta-8- <i>trans</i> -tetrahydrocannabinol.....	19
2.1.3 Canabigerol	20
2.1.4 Canabicromeno e Canabicitrol.....	21
2.1.5 Canabidiol	22
2.1.6 Canabinodiol	24
2.1.7 Canabielsoin.....	25
2.1.8 Canabinol	26
2.1.9 Canabitriol.....	27
Capítulo III- Aspetos Farmacológicos.....	29
3.1 Farmacocinética dos Canabinóides.....	29
3.1.1 Absorção.....	29
3.1.2 Distribuição	30
3.1.4 Eliminação.....	31
3.2 Farmacodinâmica dos Canabinóides.....	32
3.2.1 Sistema Endocanabinóide	32

3.2.2 Distribuição dos recetores de canabinóides	35
Capítulo IV-Efeitos Terapêuticos	37
4.1 Utilização Terapêutica dos Canabinóides	37
4.1.1 Dor Crónica	39
4.1.2 Náuseas e Vômitos induzidos por quimioterapia.....	40
4.1.3 Esclerose Múltipla.....	41
4.1.4 Alterações do Sono.....	43
4.1.5 Ansiedade	44
4.1.6 Depressão	44
4.1.7 Cancro	45
4.1.8 Epilepsia.....	46
Capítulo V-Conclusão	49
Capítulo VI-Bibliografia.....	51

Índice Figuras

Figura 1- Flores da Canábis L. Sativa; (A) Flores masculinas; (B) Flores femininas.....	14
Figura 2- Análogos comuns dos canabinóides.....	15
Figura 3- Biossíntese do CBDA, THCA e CBCA a partir de CBGA através das vias de síntese dos canabinóides.....	16
Figura 4 -Canabinóide do tipo (-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol.....	18
Figura 5 - Canabinóide tipo (-)-delta-8-trans-tetrahydrocannabinol.....	19
Figura 6 - Síntese do CBGA (2) e síntese do CBG (3).....	20
Figura 7- Síntese do Canabicromeno e Canabicitrol.....	21
Figura 8- Representação esquemática da síntese do CBD a partir de CBGA.....	22
Figura 9- Canabinóide do tipo Canabidiol.....	23
Figura 10- Canabinóide do tipo Canabinodiol.....	24
Figura 11- Canabinóide do tipo Canabielsoin.....	25
Figura 12- Canabinóide do tipo Canabinol.....	26
Figura 13- Canabinóide do tipo Canabitriol.....	27
Figura 14- Visão geral das vias de metabolização do THC	30
Figura 15- Estrutura dos ligandos endógenos, anandamida (AEA) e o araquidonoil-2-snglicerol.....	33
Figura 16- Esquema simplificado representativo da transmissão da sinalização sináptica retrógrada mediada por endocanabinóide.....	35

Lista de Abreviaturas

Δ 8-THC - (-)-delta-8-trans-tetrahydrocannabinol

Δ 9-THC - (-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol

Δ 9-THCA - Δ 9-acido tetrahydrocannabinóico

2-AG - araquidonoil-2-sn-glicerol

11-OH-THC - 11-hidroxi-tetrahydrocannabinol

AEA - anandamida

CB1 - recetores canabinóides 1

CB2 - recetores canabinóides 2

CBC - canabicromeno

CBCA - ácido canabicroménico CBD - canabidiol

CBDA - ácido canabidiolico

CBE - canabielsoin

CBG - canabigerol

CBGA - ácido canabigerólico

CBL - canabiciclol

CBN - canabinol

CBND - canabinodiol

CBT - canabitriol

CYP450 - citocromo P450

FAAH - hidrólase da amida de ácidos gordos

FDA - *Food and Drug Administration*

GC-MS - cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa

GPP - pirofosfato de geranilo

MAGL - monoacilglicerol lípase

NAPE - N-acil-fosfatidiletanolamina

ROS - espécies reativas de oxigénio

SIDA – Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida

THC - tetrahydrocannabinol

TRPA1 - recetor vaniloide 1

Capítulo I-Introdução

Canábis L. Sativa também conhecida como cânhamo indiano, é uma planta anual herbácea, cultivada principalmente na Asia Central (India e China) desde da antiguidade (Russo et al., 2008). Nos últimos anos a canábis tem sido foco da atenção da comunidade científica em todo o mundo, tornando-se sem duvida numa das plantas mais estudadas (Chandra, S.; Lata, H.; ElSohly, 2017).

Adicionalmente, a canábis tem vindo a ser utilizada ao longo dos tempos como fonte de fibras, alimento, óleo e medicamento, a sua utilização também está muito ligada ao seu uso recreativo e religioso (Piluzza, Delogu, Cabras, Marceddu, & Bullitta, 2013).

A investigação na área dos fitoquímicos presentes na canábis, bem como uso terapêutico dos produtos provenientes desta tem sido limitado devido a várias razões. Essas limitações prendem-se sobretudo com questões sobre a legalidade do cultivo da planta, a sua psicoactividade, o seu potencial para induzir dependência e a variabilidade dos seus componentes ativos. Atualmente as atenções têm sido dirigidas para os componentes ativos da planta, que podem interagir sinergicamente e contribuir para o poder farmacológico da canábis (Russo, 2011). No entanto através da elucidação sobre as estruturas químicas do tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD) e com a descoberta do sistema endocannabinóide humano a utilização medica dos canabinóides tem sido mais abrangente (Schrot & Hubbard, 2016). Diversos estudos têm descrito o canabidiol (CBD) como uma molécula *multitarget*, que desempenha funções como adaptogénico e modulador, pela sua interação com os recetores canabinóides do tipo 1 e recetores canabinóides do tipo 2 (Pellati et al., 2018). Embora sejam necessários mais estudos acerca do risco-benefício da sua utilização em algumas condições medicas como cancro, dor neuropática e sintomas de esclerose múltipla, existem já provas substanciais que apoiam a eficácia dos canabinóides.

Com o presente trabalho pretendeu-se apresentar o estado atual do conhecimento sobre os canabinóides e os seus efeitos terapêuticos, abordando temas como a botânica da planta, tipos de canabinóides a sua biossíntese, efeitos farmacológicos e aplicações terapêuticas.

Para a concretização do objetivo mencionado, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica em motores de pesquisa como o PubMed e o Google Scholar. Para tal, recorreu-se à utilização das seguintes palavras chave, isoladas ou combinadas: *cannabis history*, *chemical constituents of cannabis*, *cannabis chemistry*, *encocannabinoid system*, *cannabinoid receptor*, *pharmacology of medical cannabis*, *therapeutic effects of cannabis*.

1.1 Origem e Contextualização Histórica da Canábis

A *Canábis L. Sativa* foi inicialmente descrita por Carl Linnaeus em 1737, à data da sua descoberta Linnaeus desconhecia os efeitos narcóticos da planta que era prevalente na Ásia, portanto a classificação inicial da planta baseou-se na espécie europeia que era rica em fibras (Linnaeus, 1800; J. A. Hartsel, Eades, Hickory, & Makriyannis, 2016). No que diz respeito à origem da planta, esta é natural das regiões do norte do Afeganistão, nas montanhas Alti do sul da Sibéria, onde é uma planta selvagem comum (Hanusš, 2009).

A sua utilização como medicamento nas sociedades antigas como China, Índia e Medio Oriente vem descrita em diversas farmacopeias (Hanusš, 2009). Na China de acordo com registo do “PenT’sao Ching” preparações onde se utilizava flores de *Cannabis* eram utilizadas para tratar dores reumáticas, obstipação, malária, beri-beri e alterações ginecológicas (Li, 1975). Em sociedades com componentes religiosas mais marcadas como é o caso da Índia o aumento da sua utilização foi muito rápido uma vez que se atribuiu à planta conotações sagradas, a canábis era considerada uma fonte de felicidade, capaz de suscitar sentimentos de alegria e liberdade e era amplamente utilizada em rituais religiosos. Na medicina Ayurvedica, a canábis era utilizada como analgésico, anestésico, antiespasmódico, antiparasitário, diurético, como estimulante do apetite, para aliviar a fadiga e como afrodisíaco (Chopra, I. C., & Chopra, 1957).

Foi durante o século XIX que começaram a ser estudadas as propriedades farmacológicas e toxicológicas da canábis, pelo médico irlandês William Brooke O’Shaughnessy que iniciou a sua investigação sobre a planta enquanto trabalhava na Índia. No seu regresso à Europa divulgou as suas descobertas sobre os benefícios farmacológicos da canábis à comunidade médica (MacGillivray, 2017).

Durante a sua investigação, O'Shaughnessy percebeu que a planta de cânabis cultivada na Índia (*Cannabis Indica*) era diferente da que era cultivada na Europa (*Cannabis Sativa*), as diferenças eram ao nível do aspeto dos dois tipos de planta, mas também relativamente às suas propriedades farmacológicas. As suas investigações utilizavam extratos da planta e eram testados em diversos animais, uma vez descoberto que a sua utilização era segura começou a preparar tinturas alcoólicas utilizando cânabis e administrava-as aos seus pacientes que sofriam de reumatismo, cólera, tétano e convulsões. A resposta a terapia era favorável, logo deduziu que os extratos da planta de cânabis tinha propriedades analgésicas e miorelaxantes, propondo assim o seu uso como um medicamento para convulsões (Pisanti & Bifulco, 2019; O'Shaughnessy, 1839).

No século XX teve início o decréscimo do uso da cânabis como medicamento, pois durante esses anos começou a estar disponível no mercado os primeiros analgésicos e anti-inflamatórios como a aspirina, que tinham margens de segurança e perfil farmacológico melhor e não eram psicoativos como a cânabis. (Pisanti & Bifulco, 2019)

1.2 Aspetos Botânicos da Cânabis

A *Canábis L. Sativa* foi classificada por Turner e colaboradores (Turner, Elshly, & Boeren, n.d.) como pertencendo à família da *Cannabaceae*. De acordo com Richard Evans Schultes e William M Klein, em 1974, podem ser identificadas três espécies dentro do género: - a *Canábis L. Sativa*, a *Canábis Indica Lam* e a *Canábis Ruderalis*.

Uma das características da cânabis é o facto de possuir flores masculina e femininas em plantas distintas (planta dioica) (Farag & Kayser, 2017). As flores masculinas (Figura 1 A) não apresentam pétalas, gema axilar ou inflorescências terminais, são constituídas por cinco tépalas amareladas e cinco anteras. As flores femininas (Figura 1 B) germinam nas axilas e terminam com um perianto com um único óvulo que irá dar origem a um pequeno fruto acastanhado claro por flor. A planta também é rica em tricomas, que são protuberâncias epidérmicas glandulares que cobrem as folhas, brácteas e os caules (Happyana et al., 2013; Huchelmann, Boutry, & Hachez, 2017). Estes tricomas glandulares são constituídos por fitocannabinóides que são

responsáveis pela defesa contra pragas e por terpenóides, que são substâncias que produzem o cheiro característico da planta (Andre, Hausman, & Guerriero, 2016). A época de crescimento dura entre quatro a seis meses, quando são proporcionadas as condições ambientais ideais como ambiente aberto, sol, solos leves e bem drenados com bastante água e nutrientes as plantas podem atingir os 5 metros de altura (CLARKE & MERLIN, 2013).



Figura 1- Flores da *Canábis L. Sativa*; (A) Flores masculinas; (B) Flores femininas (Bonini et al., 2018)

Capítulo II-Biossíntese dos Canabinóides

A *Canábis L. Sativa* é caracterizada pela sua complexa composição química que inclui elementos como, terpenos, hidratos de carbono, ácidos gordos e seus esteres, amidas, aminas, fitoesteróis e compostos fenolíticos (Andre et al., 2016). As concentrações destes compostos dependem de diversos fatores que incluem a variedade da planta, idade, condições de crescimento, altura da colheita e condições de armazenamento (Keller, Leupin, Mediavilla, & Wintermantel, 2001). Existem diversos fenótipos químicos da planta, em que cada um expressa uma diferente composição química (Bonini et al., 2018). Os produtos naturais que são isolados da canábis sativa e que exibem um esqueleto de 21 carbonos com terpeno fenólico são chamados de canabinóides. Desde do início das investigações sobre a *canábis sativa*, foram isolados 120 canabinóides que podem ser classificados em 11 tipos: (–)-delta-9-*trans*-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), (–)-delta-8-*trans*-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidiol (CBD), canabinodiol (CBND), canabielsoin (CBE), canabiciolol (CBL), canabinol (CBN), canabitriol (CBT) (B. F. Tomas and M. A. ElSohly, 2015). Os canabinóides existem sob a forma de ácidos, o que significa que têm ligado ao anel aromático um ácido carboxílico. O diferente comprimento da cadeia lateral alquílica é um local onde ocorre com frequência a variabilidade estrutural e que varia entre um até cinco carbonos. Os canabinóides mais comuns presentes na *canábis sativa* contêm um grupo n-pentil situado na cadeia lateral. Também podem ser identificados, mas em menores quantidades grupos n-butyl, n-propyl, etil e metil na mesma cadeia lateral como ilustrado na figura 2 (ElSohly & Slade, 2005;TURNER & ELSOHL, 1981).

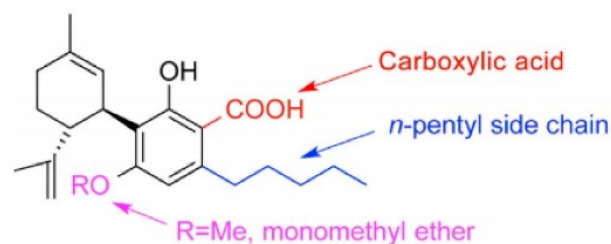


Figura 2- Análogos comuns dos canabinóides (adaptado de Hartsel et al., 2016)

É importante mencionar que a *canábis sativa* não produz Δ^9 -THC ou CBD. Produz, no entanto, precursores de ácido carboxílico como o Δ^9 -ácido tetrahydrocanabinoico (Δ^9 -THCA), ácido canabidiólico (CBDA), ácido canabigerólico (CBGA), ácido canabicroménico (CBCA). Os extratos da *canábis sativa* não são psicoativos até que seja fornecido calor suficiente para que ocorra reação de descarboxilação, que ocorre lentamente em condições ambientais (J. A. Hartsel et al., 2016). A *canábis sativa* produz quatro tipos de ácidos canabinoicos, CBGA-, CBDA, Δ^9 -THCA e CBCA, através das vias de síntese da figura 3 (Fellermeier, Eisenreich, Bacher, & Zenk, 2001; Sirikantaramas, Taura, Morimoto, & Shoyama, 2007; Futoshi Taura, Sirikantaramas, Shoyama, Shoyama, & Morimoto, 2007).

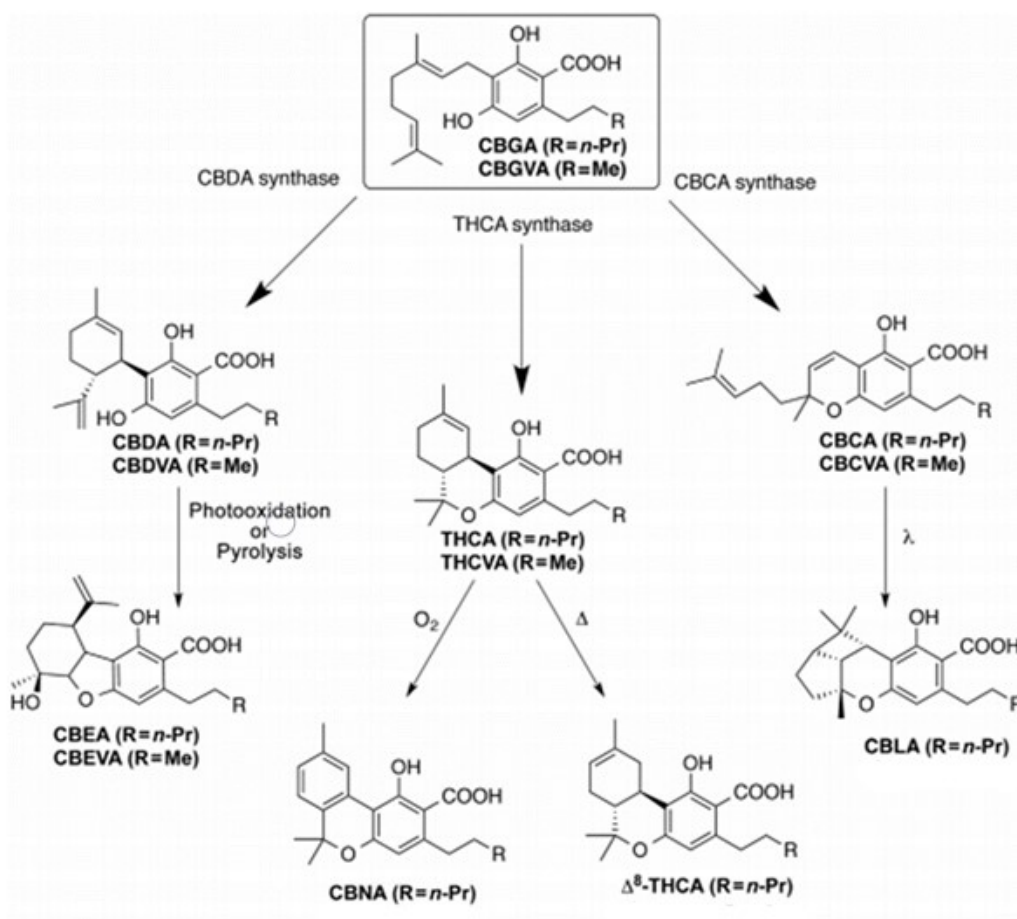


Figura 3-Biossíntese do CBDA, THCA e CBCA a partir de CBGA (adaptado de J. A. Hartsel et al., 2016)

O CBGA atua como substrato das oxirredutases CBDA específicas para a canábis sativa (F Taura, Morimoto, & Shoyama, 1996) THCA (Yoshinari Shoyama et al., 2005) (Sirikantaramas et al., 2004) ou CBCA sintetase (Morimoto, Komatsu, Taura, & Shoyama, 1997), podendo assim ser considerado o mediador da produção de canabinóides. Antes da descoberta da THCA sintetase, pensou-se que o Δ^9 -THC e a sua formulação ácida eram produzidos através de uma reação de fechamento de anel do CBD ou CBDA (Yukihiro Shoyama, Yagi, Nishioka, & Yamauchi, 1975). Posteriormente, demonstrou-se que o Δ^9 -THCA era produzido através da conversão independente do CBGA catalisada por enzimas, sendo posteriormente descarboxilado para formar o Δ^9 -THC (Yoshinari Shoyama et al., 2005; Sirikantaramas et al., 2004). O CBG, sem o grupo carboxilo pendente, não foi submetido a catalise enzimática pelas vias de síntese dos canabinóides (Futoshi Taura et al., 2007). A THCA sintetase é dependente de FAD e oxigénio e gera peróxido de hidrogénio como subproduto. A libertação do peróxido de hidrogénio poderia atuar como um componente do mecanismo de defensas contra doenças da planta (Futoshi Taura et al., 2007). O CBDA sintetase não necessita de oxigénio para realizar a conversão molecular de CBGA em CBDA, ao contrário do que acontece com a THCA sintetase (J. A. Hartsel et al., 2016). Os canabinóides para além do Δ^9 -THCA, CBDA e os canabinóides primários, CBCA são gerados por vias de degradação não enzimáticas. Os canabinóides primários ou podem ser descarboxilados dando origem à sua forma neutra ou podem ser convertidos em CBE, CBN, Δ^8 -THC ou CBL através da exposição à luz, calor e oxigénio como exemplificado na figura 3 (ElSohly & Slade, 2005; TURNER & ELSOHL, 1981). O CBD pode ser sujeito a foto oxidação ou pirolise formando o CBE. Por outro lado, o THC pode ser degradado em CBN na presença de oxigénio ou na forma mais estável termodinamicamente, em Δ^8 -THC quando exposto ao calor. O CBC é convertido em canabinóides CBL, na presença de luz (Y. Shoyama, Hirano, & Nishioka, 1984).

2.1 Canabinóides

2.1.1 (-)-Delta-9-*trans*-tetrahydrocannabinol

Δ 9-THC é o principal canabinóide com propriedades psicoativas e é conhecido pelas suas propriedades farmacológicas (J. A. Hartsel et al., 2016). A estrutura deste canabinóide foi reportada pela primeira vez por Gaoni e Mechoulam que estabeleceram a sua estrutura definitiva como sendo *trans*-(6aR,10aR), como ilustrado na figura 4 (Gaoni & Mechoulam, 1964).

No sistema endocanabinóide o Δ 9-THC é capaz de ativar tantos os recetores canabinóides 1 (CB1) como os recetores canabinóides 2 (CB2), comporta-se como um agonista parcial para ambos os tipos de receptores pois não tem capacidade para induzir a sua ativação total para se obter uma resposta máxima (J. A. Hartsel et al., 2016). Quando testado em ratinhos ou ratazanas saudáveis, Δ 9-THC consegue suprimir a atividade locomotora, diminui a temperatura corporal, induz catalepsia e também mostrar ter propriedades analgésicas, todos os estes efeitos são relacionados com os CB1. Por outro lado, possui propriedades imunomodadoras e anti-inflamatórias por ativação dos recetores CB2 (Hill, Williams, Whalley, & Stephens, 2012;Pertwee, 2008).

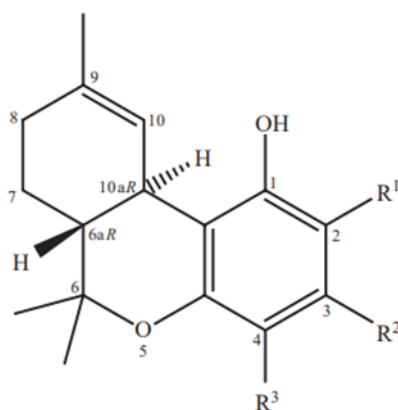


Figura 4-Canabinóide do tipo (-) -delta-9-*trans*-tetrahydrocannabinol (adaptado de ElSohly & Slade, 2005)

2.1.2 (-)-Delta-8-*trans*-tetrahydrocannabinol

Este canabinóide (Figura 5) tem a mesma configuração absoluta que Δ^9 -THC, *trans*-(6aR,10aR). Apresenta propriedades, antieméticas, ansiolíticas, analgésicas, neuroprotetoras e é um estimulante de apetite. Ele liga-se aos recetores CB e tem menos propriedades psicotrópicas que Δ^9 -THC (ElSohly & Slade, 2005).

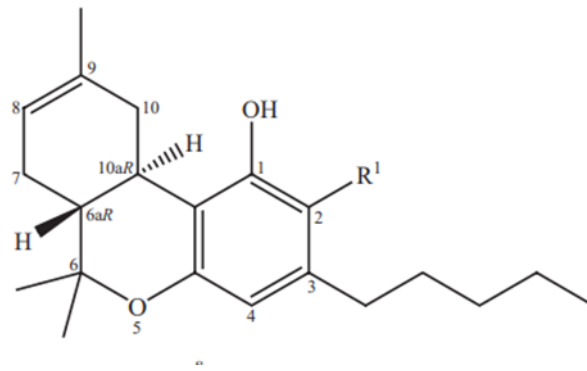


Figura 5- Canabinóide tipo (-)-delta-8-*trans*-tetrahydrocannabinol (adaptado de ElSohly & Slade, 2005)

2.1.3 Canabigerol

CBG é o principal precursor da forma ácida dos canabinóides (J. A. Hartsel et al., 2016). De acordo com a figura 6, a porção do policetídeo dos canabinóides tem origem no n-hexanoyl CoA através da tripla adição de unidades de acetato de malonil; é seguido por uma reação de ciclização e aromatização para dar origem ao ácido olivetílico (1, figura 6). A condensação entre o ácido olivetílico e pirofosfato de geranilo (GPP) é catalisada por uma preniltransferase que está presente nas folhas de *canabis sativa* (Fellermeier & Zenk, 1998). O produto desta reação é o CBGA (2, figura 6), cujo o análogo descarboxilado é o CBG (3, figura 6) (Appendino, Chianese, & Tagliatela-Scafati, 2011). Este composto não tem propriedades psicoativas, é um agonista fracos os recetores CB1 e CB2, e funciona como antagonista do THC nos recetores CB1. Tem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (J. A. Hartsel et al., 2016).

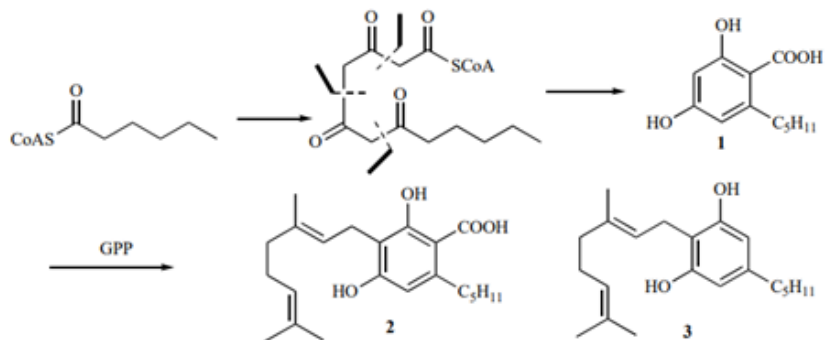


Figura 6- Síntese do CBGA (2) e síntese do CBG (3) (adaptado de Appendino et al., 2011)

2.1.4 Canabicromeno e Canabiciolol

CBC é um canabinoide não psicoativo, e é um potente agonista dos recetores de potencial transitório de anquirina 1, tem propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (J. A. Hartsel et al., 2016). A ciclização oxidativa intramolecular do CBGA (2, figura 7) dá origem ao ácido canabicroménico CBCA (4, figura 7) que por descarboxilação dá origem ao CBC (5, figura 7) (Appendino et al., 2011). Na reação seguinte, uma ciclo adição intramolecular (2+2) desencadeia a formação simultânea de dois anéis adicionais dando origem ao ácido canabiciclólico (6, figura 7) que por descarboxilação forma o canabiciolol (CBL) (7, figura 7) (Claussen, von Spulak, & Korte, 1968).

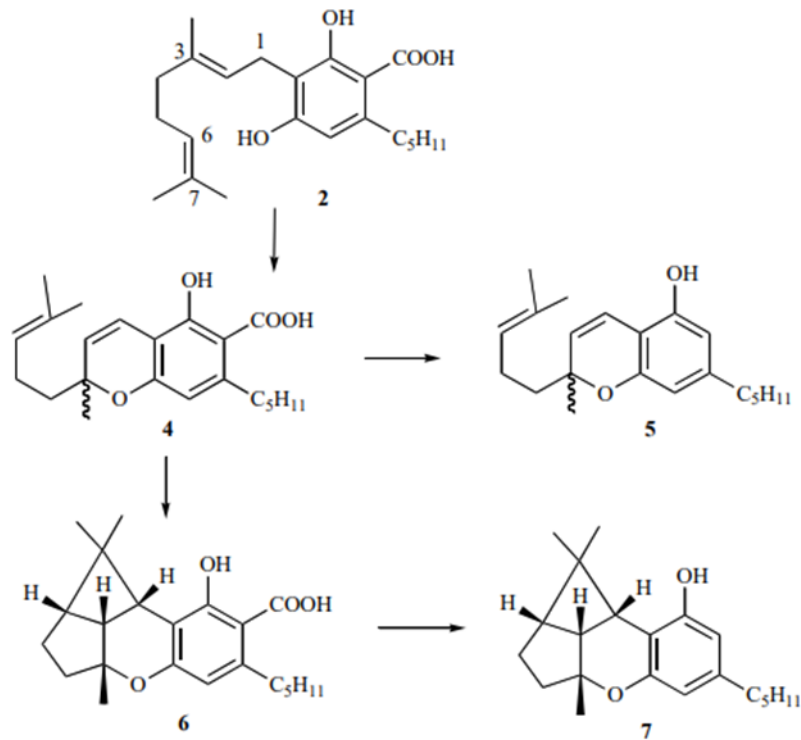


Figura 7- Síntese do Canabicromeno e Canabiciolol (adaptado de Appendino et al., 2011)

2.1.5 Canabidiol

CBD não apresenta propriedades psicoativas ao contrário do que acontece com Δ^9 -THC, apresenta pouca afinidade para os recetores CB1 e CB2 (J. A. Hartsel et al., 2016). É de salientar que a CBD foi identificada com o propósito de bloquear os efeitos do THC em ratinhos, ratazanas, coelhos e humanos e comprovou-se que tinha efeitos antagonistas sobre os recetores CB1 quando existia ligações com agonistas sintéticos (Hill et al., 2012;Pertwee, 2008). Para além das suas propriedades biológicas, um aspeto importante no que diz respeito ao seu efeito terapêutico é atribuído as suas propriedades antioxidantes e à sua capacidade de interagir com espécies reativas de oxigénio (ROS). Estes produtos extremamente reativos provenientes do ciclo de oxigenação danificam vários componentes celulares e contribuem para o aumento da resposta inflamatória. O papel da CBD neste tipo de processos é neutralizar as espécies ROS contribuindo assim para a sua classificação com anti-inflamatório.(Consroe & Wolkin, 1977)

No que diz respeito à síntese deste canabinoide, são o resultado de uma ciclização oxidativa de CBGA que resulta na formação de uma ligação entre C-1 e C-6 da unidade do prenil (figura 10) (F Taura et al., 1996).

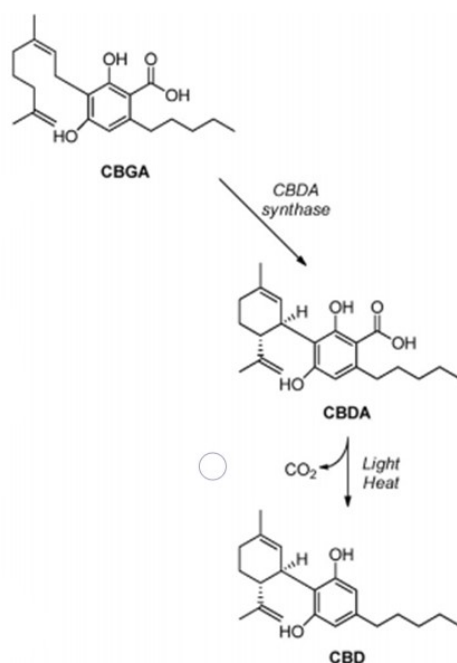


Figura 8 – Representação esquemática da síntese do CBD a partir de CBGA (adaptado de, Citti, Braghiroli, Vandelli, & Cannazza, 2018)

A enzima responsável por esta reação estereoespecífica (sintetase do ácido canabidiólico) foi isolada e caracterizada (F Taura et al., 1996). O produto final desta reação, é o canabidiol, figura 11.

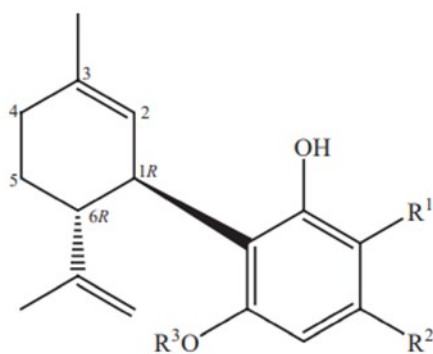


Figura 9 - Canabinóide do tipo Canabidiol (adaptado de ElSohly & Slade, 2005)

2.1.6 Canabinodiol

Os canabinóides do tipo CBND (Figura 12) são derivados aromáticos completos do CDB e foram reportados pela primeira vez em 1972 (Ginneken, C.A.M. van; Vree, T.B.; Breimer, D.D. ; Thijssen, H.W.H.; Rossum, 1973) (Vree, Breimer, van Ginneken, & van Rossum, 1972). Van Ginneken *et al.* identificaram um composto a partir de haxixe por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) como canabinodiol. Mais tarde, foi comprovado que esta descoberta estaria incorreta (Robert J.J.Ch, Ludwig Bercht, van Ooyen, & Spronck, 1977) no seguimento total do canabinodiol.

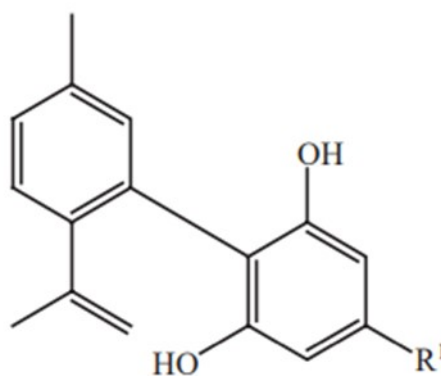


Figura 10- Canabinóide do tipo Canabinodiol (adaptado de ElSohly & Slade, 2005)

2.1.7 Canabielsoin

A classificação natural dos compostos do tipo CBE (figura 13) tem sido questionada, pois a sua identificação não é frequente quando pesquisada em fontes naturais (S. C. Hartsel, Loh, & Robertson, 1983). Por outro lado, estes compostos podem ser gerados a partir foto-oxidação de ácidos de CBD e CBD (S. C. Hartsel et al., 1983) ou por pirolise (Küppers et al., 1973). Apesar destas dúvidas, CBE e ácido CBE, são considerados como sendo produtos naturais de *canábis sativa* (Küppers et al., 1973)(Bercht et al., 1973) (S. C. Hartsel et al., 1983). A estrutura e configuração deste composto foi estabelecida através da sintetização de CBE-C5, usando diacetato de canabidiol (Uliss, Razdan, & Dalzell, 1974), e posterior comparação com o composto de CBE obtido a partir da descarboxilação do ácido CBE natural (Küppers et al., 1973;Shani & Mechoulam, 1970).

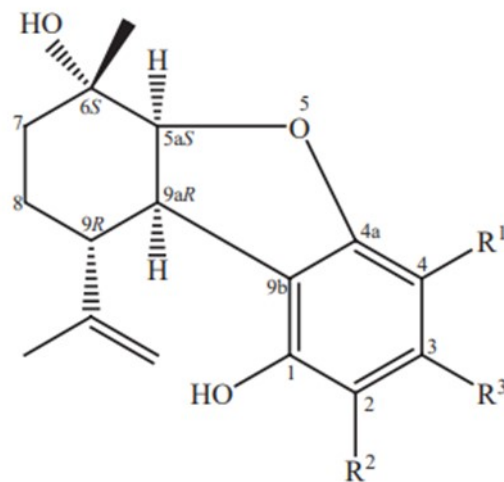


Figura 11- Canabinóide do tipo Canabielsoin (adaptado de ElSohly & Slade, 2005)

2.1.8 Canabinol

O CBN (figura 14) e os seus derivados são subprodutos de isolação provenientes da aromatização oxidativa do Δ^9 -THC. Este composto pode ativar os recetores CB1 e CB2 com uma potência aproximadamente 10 vezes inferior ao Δ^9 -THC, por esta razão é visto como uma espécie mais fraca do Δ^9 -THC (Hanuš, Meyer, Muñoz, Taglialatela-Scafati, & Appendino, 2016).

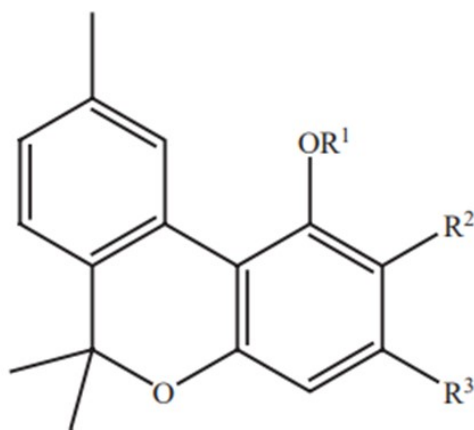


Figura 12- Canabinóide do tipo Canabinol (adaptado de ElSohly & Slade, 2005)

2.1.9 Canabitriol

O Canabitriol foi isolado pela primeira vez por Obata e Ishikawa (Obata & Ishikawa, 1966) e a sua estrutura foi determinada por Chan e colaboradores (Chan, Magnus, & Watson, 1976). Após o seu isolamento, a caracterização do (+)-canabitriol (Figura 15) (Elsohly, El-Feraly, & Turner, n.d.) foi efetuada por difração de raios X do (T)-canabitriol (McPhail, ElSohly, Turner, & ElSohly, 1984), confirmando assim a existência de dois isómeros - o (+) - e (-)-canabitriol. Embora as misturas racémicas dos isómeros *cis* (\pm) e *trans* (\pm) do canabitriol já tivessem sido isoladas em 1978 (Elsohly, Boeren, & Turner, 1978), os respetivos enantiómeros (+)- e (-) ainda não tinham sido isolados em separado. Até 2005, a configuração absoluta destes compostos não tinha sido ainda determinada (ElSohly & Slade, 2005).

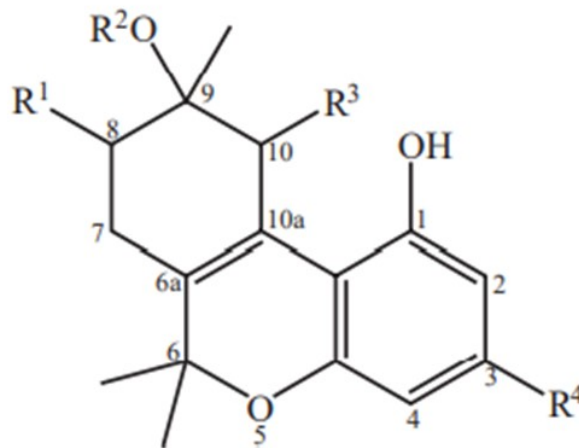


Figura 13- Canabinóide do tipo Canabitriol (adaptado de ElSohly & Slade, 2005)

Capítulo III- Aspectos Farmacológicos

Com o aumento do interesse no uso de canabinóides para o tratamento de doenças e gestão de sintomas, existe a necessidade de aumentar a informação disponível no que diz respeito à farmacocinética, e farmacodinâmicas destes compostos com o objetivo de orientar os prescritores (Lucas, Galettis, & Schneider, 2018).

3.1 Farmacocinética dos Canabinóides

3.1.1 Absorção

Os canabinóides administrados por via inalatória exibem uma farmacocinética semelhante aos que são administrados por via intravenosa (Grotenhermen, 2003). Após inalação, o pico de contração máxima plasmática tanto de THC e CBD são alcançados entre três a dez minutos (Grotenhermen, 2003; Agneta Ohlsson et al., 1986). No entanto, quando comparado com ingestão oral as concentrações máximas são mais elevadas (Newmeyer et al., 2016; Huestis, 2007). A biodisponibilidade do THC, após inalação, varia entre 10% e 35% (Grotenhermen, 2003); esta variação é explicada devido às características da inalação como o número de inalações, o tempo de retenção da respiração, duração do intervalo de puff's, volume de inalação e ao tipo de dispositivo inalatório utilizado, tamanho das partículas inaladas e local de deposição dentro do sistema respiratório (Martin, Schneider, Lucas, & Galettis, 2018; Solowij, Broyd, van Hell, & Hazekamp, 2014; Martin et al., 2018). A administração por via inalatória e por via bucal de canabinóides reduz o efeito de primeira passagem observado na administração de canabinóides oral. (Lucas, Galettis, & Schneider, 2018)

Na administração oral, a absorção é lenta e inconstante, o que resulta em concentrações plasmáticas altas somente após 60-120 minutos. (Wall, Sadler, Brine, Taylor, & Perez-Reyes, 1983; A Ohlsson et al., 1980; Timpone et al., 1997) O THC e CBD são altamente lipofílicos e apresentam pouca biodisponibilidade oral. (Gaston & Friedman, 2017; Agurell et al., 1981) As formulações orais contendo THC exibem padrões variáveis de absorção e estão sujeitas ao elevado efeito de primeira passagem pelo metabolismo hepático (Eichler et al., 2012), resultando assim em picos plasmáticos

de THC baixos quando comparada com via inalatória (Dinis-Oliveira, 2016). A via de administração transdérmica de canabinóides evita o metabolismo de primeira passagem, mas devido a natureza hidrofóbica destes compostos limita assim a sua difusão através da camada aquosa da pele (Challapalli & Stinchcomb, 2002). Estudos in vitro utilizando pele humana determinaram que a permeabilidade do CBD é 10 vezes maior do que a do Δ^9 -THC e Δ^8 -THC (Challapalli & Stinchcomb, 2002;Lodzki et al., 2003) dado o CBD ser relativamente menos lipofílico (Stinchcomb, Valiveti, Hammell, & Ramsey, 2004). Embora a administração transdérmica não seja atualmente utilizada clinicamente, apresenta bastante potencial para a sua utilização em situações como náuseas, vômitos e anorexia (Lucas, Galettis, & Schneider, 2018).

3.1.2 Distribuição

Os canabinóides são distribuídos rapidamente para os órgãos mais vascularizados como o pulmão, coração, cérebro e fígado (Gaston & Friedman, 2017;Dinis-Oliveira, 2016)(Hunt & Jones, 1980). Apenas 1% da quantidade de THC administrada por via intra venosa pode ser encontrada no cérebro no momento do seu pico de psicoactividade (Gill & Jones, 1972). A distribuição pode ser afetada por características como peso, altura e condições patológicas que podem influenciar a permeabilidade sanguínea (Lucas, Galettis, Song, et al., 2018). Devido à lipofilicidade do THC e capacidade de ligação aos tecidos, em particular o tecido adiposo, pode existir alterações no padrão de distribuição ao longo do tempo (Ryrfeldt, Ramsay, Nilsson, Widman, & Agurell, 1973). Com o uso prolongado, os canabinóides podem acumular-se no tecido adiposo (Huestis, 2007;Devinsky et al., 2014).

3.1.3 Metabolização

A metabolização do THC é predominantemente hepática, e é realizada pelo citocromo P450 (CYP450) e pelas isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4 (Lucas, Galettis, & Schneider, 2018). Os principais produtos da metabolização do THC são o 11-hidroxi-tetrahydrocannabinóide (11-OH-THC) e 11-carboxi-tetrahydrocannabinóide (11-COOH-THC) que irão ser posteriormente excretado nas fezes e na urina (Gaston & Friedman, 2017;Eichler et al., 2012). O metabolismo também ocorre nos tecidos extra-hepáticos que exprimem a CYP450, incluindo o intestino e o cérebro (Huestis, 2007). O

CBD também é metabolizado hepaticamente, principalmente pela CYP2C19 e CYP3A4 e adicionalmente CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 (Zendulka et al., 2016). Os metabolitos formados após metabolização do CBD são excretados pelas fezes e urina (figura 16) (Gaston & Friedman, 2017).

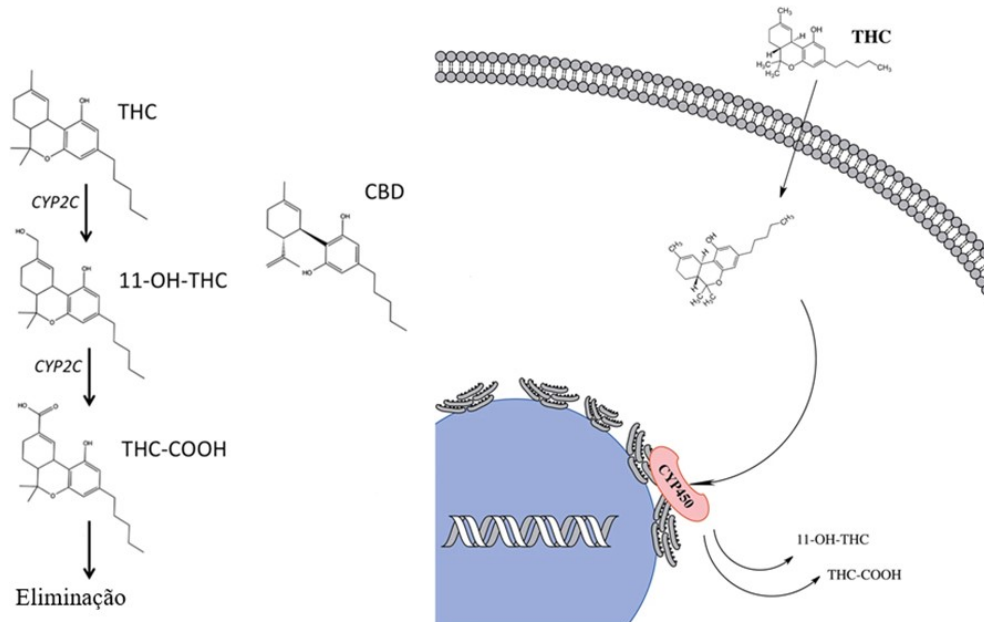


Figura 14- Visão geral das vias de metabolização do THC (adaptado de Elmes et al., 2019)

3.1.4 Eliminação

O tempo estimado de semi-vida de eliminação do THC variam (Grotenhermen, 2003). Um modelo farmacocinético aplicado ao THC foi desenvolvido para descrever um perfil até 48h após a administração oral, intra-venosa e pulmonar de THC em humanos. Foi descrito um tempo de semi-vida rápido inicial (6minutos) e um tempo de semi-vida terminal mais longo (22horas) (Heuberger et al., 2015). O elevado tempo de semi-vida terminal é explicado pelo equilíbrio entre os compartimentos de armazenamento de lípidos (Lucas, Galettis, Song, et al., 2018). O CBD também vem referenciado como tendo um tempo de semi-vida de eliminação longo (Agneta Ohlsson et al., 1986).

Após administração, o THC é excretado na urina e nas fezes no prazo de um dia a semanas, principalmente sob a forma de metabólitos ácidos, entre 20-35% na urina e 65-80% nas fezes (Wall et al., 1983; Hunt & Jones, 1980). Uma dose única de THC pode ser detetada na urina até 12 dias após a sua administração (Ellis, Mann, Judson, Schramm, & Tashchian, 1985). O tempo médio até ao primeiro resultado negativo da presença de THC na urina (utilizando um ensaio imunoenzimático com um cut off de calibração de 20µg/l) é de 8,5 dias (durante um intervalo de 3-18 dias) para utilizadores não frequentes e de 19,1 dias (intervalo de 3-46 dias) para utilizadores regulares (Ellis et al., 1985). Foi relatado que clearance renal diminui após 4 dias de administração consecutiva de THC (Hunt & Jones, 1980), o que pode ser explicado mais uma vez pela lipofilicidade do composto que resulta numa elevada reabsorção tubular, explicando assim a reduzida excreção renal (Garrett & Hunt, 1974). A excreção é assim atrasada devido a uma extensa recirculação enterohepática dos metabólitos (Wall et al., 1983; Wall & Perez-Reyes, n.d.).

Assim, devido a esta recirculação e à alta capacidade de ligação às proteínas por parte dos canabinóides faz com que eles sejam predominantemente excretados pelas fezes (Wall et al., 1983; Mikes, Hofmann, & Waser, 1971).

3.2 Farmacodinâmica dos Canabinóides

3.2.1 Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é um vasto sistema neuromodulatório que desempenha um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central, na plasticidade sináptica e na resposta a danos endógenos e ambientais. O sistema endocanabinóide é composto por recetores canabinóides, canabinóides endógenos (endocanabinóide) e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides. O recetor canabinóide mais abundante é o CB1; no entanto, os recetores CB2, recetores de potencial transitório dos canais e recetores ativados por proliferadores de peroxissomas também podem ser ativados por alguns canabinóides. Os canabinóides, como o tetrahydrocannabinol, produzem os seus efeitos biológicos através da interação com os ligandos endógenos, anandamida (AEA) e o araquidonoil-2-sn-glicerol (2-AG) (Figura 17) (Wray, 2017).

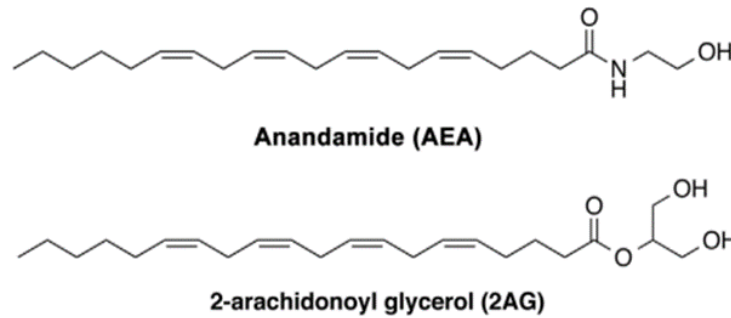


Figura 15- Estrutura dos ligandos endógenos, anandamida (AEA) e o araquidonoil-2-sn-glicerol (adaptado de J. A. Hartsel et al., 2016)

AEA e 2-AG são produzidos a partir de fosfolípidos da membrana células que contêm araquidonato e são libertados de imediato. A hidrólase da amida de ácidos gordos (FAAH) e a monoacilglicerol lípase (MAGL) são enzimas da degradação de AEA e do 2-AG e que através da sua hidrólise, regulam o sinal canabinoidérgico (Mechoulam, Fride, & Di Marzo, 1998).

Estes dois endocanabinóide, apresentam características farmacológicas distintas, o AEA, apresenta elevada afinidade e é um agonista parcial do recetor CB1; por outro lado é quase inativo para o recetor CB2. O 2-AG apresenta elevada afinidade para ambos os recetores (Pertwee et al., 2010; Di Marzo & De Petrocellis, 2012).

O nível basal de 2-AG é aproximadamente 1000 vezes superior ao da AEA no cérebro. Através de manipulação farmacológica, alterando o metabolismo do 2-AG, verifica-se efeitos notáveis na sinalização retrógrada mediada pelos endocanabinóide (figura 18), os endocanabinóide são produzidos a partir dos terminais pós sinápticos após ativação neuronal.

Como mostrado na figura 18, 2-AG é sintetizado pela diacilglicerol e pela diacilglicerol lípase α , e o AEA é sintetizado pela N-acil-fosfatidilenolamina pela fosfolipase D específica para o NAPE. Como lípido, os endocanabinóide, principalmente o 2-AG, atravessa rapidamente a membrana e desloca-se de forma retrógrada para ativar os recetores CB1 que se encontram nos terminais pré-sinápticos. Após a ativação dos recetores CB1 estes irão inibir a libertação de neurotransmissores através da suspensão do fluxo de cálcio. O 2-AG também é capaz de ativar os recetores

CB1 localizados nos astrócitos, levando à libertação de glutamato. As quantidades extra de 2-AG presente na fenda sináptica são levadas para os terminais pré-sinápticos, através de um mecanismo ainda pouco claro para serem degradados em ácido araquidónico e glicerol pela monoacilglicerol lípase. Por outro lado, o AEA é sintetizado no terminal pós-sináptico, e ativa o recetor CB1 intracelular. Para além deste, outros recetores como TRPV1 podem ser também ativados.

Embora a sinalização retrógrada seja mediada maioritariamente pelo 2-AG, o AEA pode também ativar a sinalização pré sinápticas dos recetores CB1. A FAAH é maioritariamente encontrada nos terminais pré sinápticos e é responsável pela degradação do AEA em ácido araquidónico e etanolamina. Embora a fosfolipase D específica para o NAPE seja expressa nos terminais pré sinápticos em várias regiões do cérebro, ainda não é claro se a AEA é responsável pela sinalização anterógrada do sistema endocanabinóide.

É importante referir que de acordo com a região do cérebro e as suas condições fisiológicas podem existir vias alternativas para este metabolismo dos endocanabinóide (Shenglong Zou, 2018).

Tendo em conta estes factos, é proposto que o 2-AG é o ligando endógeno primário para os recetores de canabinóides no sistema nervoso central (Di Marzo & De Petrocellis, 2012; Murataeva, Straiker, & Mackie, 2014; Katona & Freund, 2008).

Também tem sido descrito que tanto o AEA e 2-AG podem interagir com vários tipos de recetores. Entre estes encontra-se o recetor vaniloide 1 (TRPA1) que é ativado pelo AEA, pois apresenta um papel significativo na transmissão sináptica e na regulação da dor (Di Marzo & De Petrocellis, 2012). Apesar das diferenças entre estes dois endocanabinóides, ambos são produzidos em resposta a um aumento significativo da concentração intracelular de Ca^{2+} (Kano, Ohno-Shosaku, Hashimotodani, Uchigashima, & Watanabe, 2009; Katona & Freund, 2008; Castillo, Younts, Chávez, & Hashimotodani, 2012).

O AEA é catalisado a partir da N-acil-fosfatidilenolamina (NAPE) pela fosfolipase D específica da NAPE (Pacher, Bátkai, & Kunos, 2006). O 2-AG é produzido a partir de diacilglicerol pela diacilglicerol lípase α ou β , se bem que a maioria, se não todos os 2-AG, a sua mediação da transmissão sináptica no cérebro seja gerada por diacilglicerol lípase α (Murataeva et al., 2014). Após a sua libertação no

espaço intracelular, devido à sua natureza hidrofóbica, os endocanabinóides são incapazes de se difundirem livremente como os outros neurotransmissores (Kano et al., 2009). Assim que os endocanabinóides são absorvidos pelas células, podem ser degradados por hidrólise ou oxidação (Kano et al., 2009).

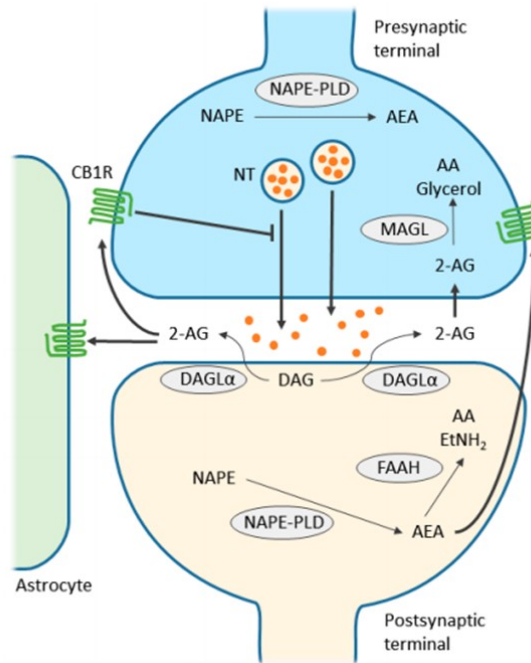


Figura 16- Esquema simplificado representativo da transmissão da sinalização sináptica retrógrada mediada por endocanabinóides. (adaptado de Shenglong Zou, 2018)

3.2.2 Distribuição dos receptores de canabinóides

O cérebro humano contém níveis muito elevados de receptores de canabinóides, cerca de 10 vezes mais que receptores de opióides (Sim, Hampson, Deadwyler, & Childers, 1996).

Os receptores CB1 foram descobertos no cérebro usando técnicas de autoradiografia, hibridização in situ e imunohistoquímica, tendo-se provado que os receptores CB1 eram receptores proteicos da família dos receptores acoplados à proteína G presentes no cérebro. (Kano et al., 2009; Mackie, 2005)

Estes receptores são particularmente abundantes no hipocampo, gânglios basais, amígdala, áreas corticais e cerebelo, mas também em todas as regiões que estão envolvidas na regulação do humor, funções cognitivas e controlo motor (Tsou, Brown, Sañudo-Peña, Mackie, & Walker, 1998). Para além da sua presença no sistema nervoso

central, estes recetores também podem ser encontrados no sistema nervoso periférico, nomeadamente nas terminações dos nervos sinápticos (Mackie, 2005; Maccarrone et al., 2015; Tam et al., 2008). Podem ser localizados também nas áreas periféricas do organismo como intestino, fígado, tecido adiposo e células imunitárias (Jourdan et al., 2010). No trato gastro intestinal os recetores CB1 encontra-se presentes no sistema nervoso entérico, células da mucosa intestinal, células enteroendócrinas e enterócitos (Izzo & Sharkey, 2010). A sua presença tem um papel importante na motilidade do trato gastrointestinal, secreção de ácidos gástricos, bem como a permeabilidade do epitélio intestinal (Savonenko et al., 2015). Três anos após a descoberta dos recetores CB1, foi identificado a presença de outro tipo de recetores - o CB2 em macrófagos presentes no baço (Munro, Thomas, & Abu-Shaar, 1993).

Os estudos seguintes revelaram a existência de uma predominante expressão destes recetores nas células do sistema imunitário, e em tecidos periféricos incluindo o sistema cardiovascular, trato gastro intestinal, fígado, tecido adiposo, osso e sistema reprodutor (R G Pertwee et al., 2010). Nos CB2, a sua expressão a nível cerebral é menor quando comparada com os CB1, contudo, durante processos de resposta inflamatória, os níveis de recetores CB2 aumentam drasticamente na microglia e nas células gliais (Savonenko et al., 2015).

Capítulo IV-Efeitos Terapêuticos

4.1 Utilização Terapêutica dos Canabinóides

Os últimos anos têm vindo a crescer as evidências que sugerem que os canabinóides são benéficos para uma grande variedade de condições clínicas (Bruni, Pepa, et al., 2018). A utilização dos extratos de plantas contendo canabinóides em medicamentos de prescrição altamente regulamentados está a progredir rapidamente. O desenvolvimento dos mesmos requer a realização de ensaios clínicos bem controlados com a finalidade de estabelecer objetivamente a sua eficácia terapêutica, dose e segurança (Bruni, Della Pepa, et al., 2018).

A informação constante neste capítulo foi retirada do relatório realizado pelo *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana (The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids, 2017)* e o artigo de revisão sobre os efeitos terapêuticos da canábis e canabinóides (Donald I Abrams, 2018).

Esta escolha deveu-se ao facto de existir um número elevado de artigos sobre os diversos temas que serão abordados nos sub-capítulos seguintes de forma a segmentar de modo coerente e com evidências científicas a existência de provas de que os canabinóides possam desempenhar um papel eficiente no tratamento e terapêutica de algumas patologias de acordo com os relatos de eficácia da canábis e dos canabinóides.

Segundo o relatório *"The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids (2017)"* para cada patologia descrita após a análise das evidências é possível concluir que “existem provas conclusivas ou substanciais de que a canábis ou os canabinóide são eficazes” tendo como base diversos resultados de estudos de boa qualidade sem conclusões opostas credíveis com os quais se pode tirar uma conclusão firme e as limitações de evidências, factores de confusão e vieses podem ser descartados com uma confiança razoável (Donald I Abrams, 2018); “há provas moderadas de que a canábis ou canabinóides são eficazes” onde é possível chegar a uma conclusão global, no entanto as limitações que incluem vieses, factores de confusão e aleatoriedade não podem ser

descartados com uma confiança razoável (Donald I Abrams, 2018); “há provas limitadas de uma associação estatística entre canabinóides” em relação a este nível de evidência existem resultados favoráveis de qualidade justa, resultados mistos com apenas uma conclusão favorável. A conclusão pode ser feita, no entanto existe incerteza significativa devido factores de confusão e vieses. (Donald I Abrams, 2018); “não existem provas ou as provas são insuficientes para apoiar ou refutar a conclusão de que a canábis ou os canabinóides são um tratamento eficaz” existem resultados mistos, um único estudo de qualidade baixa e um objetivo clínico final pouco razoável. Não se pode retirar nenhuma conclusão devido à incerteza substancial devido aos vieses, imparcialidade e factores de confusão.

A *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou três medicamentos derivados dos canabinóides (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017):

- O dronabinol, proveniente do Δ 9-THC, é comercializado sob o nome de Marinol[®] e a sua indicação terapêutica é para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e para estimular o apetite em doentes com Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida (SIDA). Outro análogo do Δ 9-THC, a nabilona, com o nome comercial de Cesamet[®], tem indicação terapêutica para os mesmos efeitos. Ambos são administrados por via oral e têm um início de ação lento.

Em julho de 2016 a FDA aprovou o medicamento Syndros[®], uma formulação líquida de dronabinol, que pode ser utilizada para o tratamento de pacientes com náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia que não obtém melhorias significativas com a utilização dos antieméticos convencionais.

O dronabinol também está indicado para o tratamento de anorexia associado à perda de peso em doentes com SIDA. Dois medicamentos que também foram analisados pela FDA; - o nabiximol, Sativex[®], um extrato de canábis em etanol composto por CBD e Δ 9-THC em proporção de 1:1. O nabiximol é administrado como spray oromucosal e é indicado para o alívio sintomático da esclerose múltipla e como tratamento analgésico adjuvante em pacientes com cancro (Roger G Pertwee, 2012).

4.1.1 Dor Crónica

A dor e a inflamação são a resposta fisiológica do organismo às lesões dos tecidos, infeções e alterações genéticas (Stucky, Gold, & Zhang, 2001) Esta resposta pode ser dividida em duas fases: aguda e crónica. Na fase aguda, que é caracterizada por vasodilatação local, aumento da permeabilidade capilar, acumulação de líquido e proteínas sanguíneas nos espaços intersticiais e libertação de mediadores inflamatórios.

O processo inflamatório progride para uma inflamação sub-aguda/crónica, que se caracteriza por alterações imunopatológicas como infiltração de células inflamatórias, sub expressão de genes pro inflamatórios e desregulação da sinalização celular (Bruni, Della Pepa, et al., 2018).

De acordo com (Whiting et al., 2015) a dor crónica foi avaliada em 28 estudos, 63 relatórios com 2454 participantes. Treze estudos avaliaram os efeitos do nabiximol, 4 avaliaram o THC fumado, 5 avaliaram a nabilona, 3 avaliaram uma solução para pulverização bucal de THC, 2 avaliaram o dronabinol, 1 avaliou canábis vaporizado (2 doses) e 1 avaliou THC oral. Um dos estudos comparou os efeitos da nabilona com a amitriptilina (Ware, Fitzcharles, Joseph, & Shir, 2010), e os restantes estudos foram controlado através de placebo. Entre estes, também foi reportado um estudo que avaliou a nabilona como tratamento adjuvante da gabapentina (Turcotte et al., 2015) As condições que causam a dor crónica variavam entre estudos, incluindo 12 estudos para a dor neuropática (central, periférica ou não especificada), 3 estudos para dores cancerígenas, 3 estudos para neuropatia periférica diabética, 2 estudos para fibromialgia, 2 estudos para neuropatia sensorial associada ao HIV, e 1 estudo para cada um dos seguintes indicações: dor refratária causada por esclerose múltipla ou outras condições neurológicas, para artrite reumatoide, para dor não cancerígena (nociceptiva e neuropática), problemas músculo-esqueléticos e dor induzida por quimioterapia. Dois estudos apresentavam baixo risco de viés, 9 estudos apresentavam um risco impreciso, e 17 estudos apresentavam um risco elevado de viés. O número médio de pacientes que relataram uma redução na dor foi de 30% com a utilização de canabinóides, quando compara com o placebo (OR, 1,41 [95% IC=0.99-2.00] em 8 estudos. Um dos estudos (D I Abrams et al., 2007) analisou THC fumado com grandes efeitos benéficos (OR, 3,34 [95% IC= 1,03-11,48]). E 7 ensaios avaliaram o nabiximol, os tipos de dor avaliados nestes ensaios foram dor neuropática (OR, 1,38 [95% IC=0,93-2,03]) em 6

estudos; dor cancerígena (OR 1,41 [95% IC=0,99-2,00]) em 2 ensaios, sem diferenças evidentes entre os tipos de dor.

Embora o uso de canábis para o tratamento da dor ser fundamentado pelos ensaios clínicos descritos acima, muito pouco se sabe a sua eficácia, dose, vias de administração e efeitos secundários. Dada a disponibilidade no mercado de produtos de canábis é necessária mais investigação sobre as várias formas, vias de administração e combinação de canabinóides.

De acordo com os estudos reportados, existem evidências substanciais de que o uso de canábis é um tratamento eficaz para a dor crónica em adultos (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017)

4.1.2 Náuseas e Vômitos induzidos por quimioterapia

Nos pacientes com cancro, as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia são um dos efeitos adversos mais comuns que não só afetam a qualidade de vida, assim como os resultados do tratamento (Adel, 2017). De acordo com o que é descrito por Donald Abrams em 2018 (Donald I Abrams, 2018) os fármacos dronabinol e nabilona, ambos contendo Δ^9 -THC, foram inicialmente aprovados para o uso terapêutico de náuseas e vômitos associados à quimioterapia citotóxica.

De acordo com a revisão sistemática e meta-análise realizada por Whiting e colaboradores (Whiting et al., 2015) onde foi reunida informação de 28 estudos sobre náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia envolvendo 1772 participantes, foi possível concluir que 8 estudos incluíram um controlo placebo, 3 dos quais incluíram um comparador ativo e 20 estudos incluíram também um comparador ativo. Os comparadores ativos mais comuns foram a proclorperazina (15 estudos), clorpromazina (2 estudos). Os outros comparadores (alizaprida, hidroxizina, metoclopramida e ondansetron) foram analisados em estudos individuais. Dos 28 estudos, o risco de viés era elevado para 23 e indefinido para 5. Todos os estudos apresentaram um maior benefício na utilização dos canabinóides quando comparado com os comparadores ativos e o placebo. A media de doentes a apresentar melhorias das náuseas e vômitos foi maior no grupo ao qual foi administrado canabinóides em comparação com aqueles que tomaram o placebo (OR=3,82 [95% IC, 1.55-9.42]; em 3 estudos). Não houve evidência

de heterogeneidade nesta análise ($I^2 = 0\%$) e os resultados foram semelhantes tanto para o dronabinol como para o nabiximol.

As terapêuticas orais contendo THC (nabilona e dronabinol) estão disponíveis para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia à mais de 30 anos (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2012). Ambos obtiveram resultados superiores quando comparados com o placebo e antieméticos. Por outro lado, nenhum dos ensaios analisados investigou a eficácia do canabidiol na redução das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Esta informação é frequentemente solicitada por pacientes que procuram controlar estes efeitos secundários causados pela quimioterapia sem os efeitos psicoativos que podem existir nos tratamentos com THC. (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017)

De acordo com os estudos analisados, existem evidências conclusivas de que os canabinóides orais são antieméticos eficazes para o tratamento de náuseas e vômitos provocados por quimioterapia (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

4.1.3 Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é uma doença neuro inflamatória crônica do sistema nervoso central e cérebro. Caracteriza-se patologicamente por placas desmielinizantes, no interior da massa encefálica cinzenta e branca, resultando na perda da bainha de mielina e oligodendrócitos. (Compston & Coles, 2008) A remielinização pode ocorrer nos estágios mais iniciais da doença; contudo, ao longo do tempo este processo inflamatório resulta em uma perda neuroaxonal progressiva e um aumento das incapacidades. Os sintomas da esclerose múltipla dependem do local onde as lesões se encontram no cérebro e na medula espinal. Os sintomas mais comuns incluem espasticidade, fraqueza, distúrbios sensoriais, espasmos dolorosos, ataxia, tremor, neurite ótica, oftalmoplegias, disfagia e fadiga (Compston & Coles, 2008).

Têm surgido relatos com pouca evidência científica de que pacientes com esclerose múltipla sentiram um alívio dos sintomas da doença após consumirem cannabis, o que impulsionou investigações na utilização de cannabis para gerir os sintomas de esclerose múltipla (Zajicek & Apostu, 2011).

De acordo com os estudos realizados por (Whiting et al., 2015) contendo onze estudos avaliaram 2138 participantes com esclerose múltipla. Todos os estudos incluíram um grupo de controlo placebo. Estes estudos sugeriram que os canabinóides estavam associados a melhorias na espasticidade, e que os canabinóides nabiximol, dronabinol e THC/CBD foram associados a uma melhoria na escala de Aswort para a espasticidade quando comparado com o placebo; no entanto estes resultados não alcançaram o significado estatístico (DPM,-0,12 [95% IC=-0.24 a 0.01]) em 5 ensaios. A nabilona e o nabiximol também foram associados a uma melhoria da espasticidade que foi avaliada utilizando uma escala de classificação numérica (diferencia media, -0,76 [95% IC=-1,38 a -0,14] em 3 estudos. O número médio de pacientes a relatar uma melhoria global foi maior com a utilização do nabiximol quando comparado com o placebo (OR, 1.44 [95% IC=1.07-1,94]) em 3 estudos. Os resultado obtidos pelos estudos realizados por Whiting et al. (2015) foram ao encontro dos resultados obtidos por outro estudo, realizado (Koppel et al., 2014) que conclui que em paciente com esclerose múltipla o nabiximol e THC de administração oral era “provavelmente eficientes” na redução da espasticidade. Outra das conclusões retiradas foi que o nabiximol e os extratos orais à base de canábis e THC de administração oral são “provavelmente ineficazes” na redução de medidas objetivas de espasticidade a baixo termo (6-15 semanas), no entanto os extratos de canábis e o THC de administração oral é “possivelmente eficaz” para as medidas objetivas de espasticidade a 1 ano.

Com base nas evidências dos estudos mencionados acima, os extratos orais à base de canábis, nabiximol e THC de administração oral são provavelmente eficazes na redução dos scores de espasticidade relatados por doente com esclerose múltipla (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

De acordo com os estudos analisados, existem evidências substanciais de que o uso de canábis é um tratamento eficiente para melhorar os sintomas de espasticidade provocados por esclerose múltipla (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

4.1.4 Alterações do Sono

As perturbações do sono são frequentes e podem ter consequências graves para a saúde e qualidade de vida dos doentes. Enquanto que algumas perturbações do sono são mais difíceis de tratar, a maioria pode ser facilmente gerida com intervenções adequadas. As perturbações do sono podem ser classificadas em insónia, perturbações do ciclo circadiano, distúrbios respiratórios do sono, hipersónia/narcolepsia, parassónias e síndrome das pernas inquietas (K Pavlova & Latreille, 2019).

Existem evidências que sugerem que o sistema endocanabinóide pode ter um papel importante no sono. O THC está associado, de forma dose dependente, a alterações no sono de ondas lentas, o que é crucial para a aprendizagem e consolidação da memória. A canábida também pode ter efeitos na latência do sono, diminuindo o tempo para o início do sono com a administração de doses baixas e aumentando o tempo para o início do sono com a administração de doses mais altas (Garcia & Salloum, 2015).

A revisão sistemática e meta-análise realizada por Whiting e colaboradores (Whiting et al., 2015) sete estudos com um total de 54 participantes, onde se avaliou a utilização de canabinóides (nabilona) no tratamento de problemas do sono, tendo sido verificado um benefício maior na utilização da nabilona em comparação com o placebo em casos de apneia/hipopneia do sono. Um outro estudo, realizado com doentes com fibromialgia, comparou a utilização da nabilona com amitriptilina, os resultados revelaram que a nabilona estava associada a melhorias nas insónias (diferença média em relação à linha de base, -3,25 [95% IC= -5,25 a -1,24]) e com maior repouso durante o sono (diferença média em relação à linha de base, 0,48 [95% IC= 0,01 a 0,95]).

De acordo com (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017) as revisões sistemáticas de alta qualidade sugerem que os canabinóides, principalmente o nabiximol melhoram os resultados do sono a curto prazo em pacientes com distúrbios de sono associados a apneia obstrutiva do sono e fibromialgia.

De acordo com os estudos analisados, existem evidências moderadas de que o uso de nabiximols são um tratamento eficaz para melhorar o sono em indivíduos com perturbações de sono associadas à síndrome de apneia obstrutiva do sono, fibromialgia, dor crónica e esclerose múltipla (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

4.1.5 Ansiedade

A ansiedade é uma resposta universal e geralmente adaptativa a uma ameaça, é caracterizada pelos seguintes sintomas, dificuldade em respirar, palpitações, suores, xerostomia, medo, tonturas, náusea e desconforto abdominal. (House & Stark, 2002)

Whiting e colaboradores (Whiting et al., 2015) analisaram um pequeno estudo com um ensaio de grupo paralelo onde se avaliou doentes com um transtorno generalizado de ansiedade social (Bergamaschi et al., 2011). Os resultados do ensaio revelaram que o canabidiol estava associado a uma melhoria do fator de ansiedade quando comparado com o placebo durante uma simulação de um evento simulado que envolvia que a pessoa falasse em publico. Foram fornecidos dados adicionais por 4 estudos realizados em doentes com dor crônica em que se verificou um maior benefício na utilização de canabinóides, quando comparado com os resultados da administração do placebo. No entanto, estes estudos não foram restritos a doentes com distúrbios de ansiedade. Conclui-se que existem poucas provas de que o canabidiol melhora os sintomas de ansiedade. Os resultados positivos referidos nos estudos mencionados anteriormente são limitados por deficiências de concepção dos estudos.

De acordo com os trabalhos consultados, existem evidências limitadas de que o canabidiol possa ser utilizado como um tratamento eficaz para a melhoria dos sintomas de ansiedade (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

4.1.6 Depressão

Segundo a Organização Mundial de Saúde a depressão é uma perturbação mental comum que afeta mais de 264 milhões de pessoas em todo o mundo. Caracteriza-se por uma tristeza persistente e uma falta de interesse ou prazer em atividade que anteriormente eram gratificantes ou agradáveis. Podem também causar perturbações do sono e apetite, cansaço e fraca concentração. Os efeitos da depressão podem ser duradouros ou recorrentes e podem afetar drasticamente a capacidade de uma pessoa funcionar e viver uma vida gratificante. As causas da depressão incluem interações complexas entre factores sociais, psicológicos e biológicos. Eventos da vida como a adversidade infantil, perda e desemprego podem catalisar o desenvolvimento da depressão (Organization, n.d.).

De acordo com o estudo realizado por Whiting e colaboradores (Whiting et al., 2015) nenhum dos trabalhos científicos acerca do uso de canabinóides para o tratamento da depressão preencheu os critérios de inclusão necessários. No entanto 5 estudos, que anteriormente foram analisados para outras indicações, foi reportado a existência de efeitos dos canabinóides em situações de depressão. Um dos estudos, comparava as diferentes doses de nabiximol com o placebo, concluiu-se que o nabiximol apresentava um efeito negativo quando utilizado em doses mais elevadas comparado com o placebo.

Na publicação *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* (2017) embora os pacientes relatem a utilização de canabinóides para a depressão, não foi identificado nenhum estudo que avaliasse os efeitos da cannabis medicinal em pacientes com distúrbios depressivos. Não existem, portanto, dados suficientes que contemplem os efeitos dos canabinóides para as principais perturbações depressivas.

Assim, existem ainda evidências limitadas de que o uso de nabiximol, dronabinol e nabilona são ineficazes para o tratamento e redução de sintomas depressivos em indivíduos com dor crônica e esclerose múltipla (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

4.1.7 Cancro

De uma forma muito simples, o cancro é caracterizado por um crescimento anormal de células em qualquer órgão ou estrutura corporal. São compostos por pequenas células que perderam a capacidade de parar o crescimento (Roy & Saikia, n.d.).

Na publicação *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* (2017), existem evidências que sugerem que os canabinóides e o sistema endocanabinóide podem desempenhar um papel importante nos processos de regulação do cancro como é descrito pelo trabalho realizado por Machado Rocha e colaboradores (Rocha, Dos Santos Júnior, Stefano, & da Silveira, 2014). Como descrito por Donald I Abrams (2018) a revisão sistemática elaborada por Machado Rocha e colaboradores (2014) incluía 34 estudos *in vitro* e estudos realizados em animais sobre o efeito dos canabinóides em gliomas. De todos os estudos analisados, com a exceção de um, demonstraram que os canabinóides eliminavam seletivamente as células do glioma,

deixando as restantes células cerebrais intactas. Os vários relatórios concluíram que os canabinóides têm efeitos anti proliferativos diretos induzindo a paragem do ciclo celular e provocando a morte de células tumorais por toxicidade, apoptose, necrose e autofagia. Para além do efeito direto como anti tumoral, os investigadores também demonstraram que os canabinóides exercem efeitos anti angiogénicos e inibem a atividade da matriz metaloproteinase que resulta numa diminuição da migração celular e das metástases.

No trabalho realizado por Machado Rocha e colaboradores (2014) estava presente o único ensaio clínico realizado em humanos que investigava as propriedades anti tumorais do THC através da introdução de um cateter contendo THC em glioblastomas multiformes em pacientes que ao mesmo tempo realizavam tratamentos de quimioterapia (Guzmán et al., 2006). Embora o tratamento fosse bem tolerado, não se observou benefício clínica acima do proporcionado pela quimioterapia. Contudo, quando observados os resultados in vitro, o THC inibiu a proliferação e diminuiu a viabilidade das células do glioblastoma.

Existem claramente provas pré-clínicas de que os canabinóides podem ter atividade anti tumoral, no entanto, os dados sugerem que a atividade anti tumoral em pessoas com cancro é totalmente inexistente (Donald I Abrams, 2018).

De acordo com os estudos analisados, existem provas insuficientes para corroborar ou rejeitar a conclusão de que os canabinóides são um tratamento eficaz para o cancro (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

4.1.8 Epilepsia

A epilepsia é uma das condições cerebrais mais comuns, afeta mais de 70 milhões de pessoas em todo o mundo (Thijs, Surges, O'Brien, & Sander, 2019). A epilepsia é definida por duas convulsões não provocadas que tenham uma ocorrência de mais de 24h entre elas; ou uma convulsão não provocada que tenha um risco de reincidência elevado, mais de 60% durante os próximos 10 anos; ou ainda um diagnóstico de síndrome de epilepsia (Fisher et al., 2014).

Na publicação *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids* (2017) foram identificados duas revisões sistemáticas de ensaio randomizados onde foram avaliadas a eficácia da canábis ou canabinóides, utilizados em monoterapia ou em associação com

outras terapias, na redução da frequência das convulsões em pessoas com epilepsia. (Gloss & Vickrey, 2014) publicaram uma revisão sistemática na qual o principal resultado foi a ausência de convulsões durante 12 meses.

De acordo com os estudos analisados, existem evidências limitadas para sustentar ou refutar a conclusão de que os canabinóides são um tratamento eficaz para a epilepsia (*The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*, 2017).

Capítulo V-Conclusão

Os canabinóides, que apresentam uma estrutura química complexa, são descritos como moléculas com vários alvos terapêuticos pela sua interação com o sistema endocanabinóide. Assim, ao longo deste trabalho, apresentou-se uma visão das diferentes possibilidades dos canabinóides poderem ser utilizados no tratamento de diversas doenças.

Os estudos descritos apresentam evidências promissoras no que diz respeito ao tratamento dos sintomas como a dor crónica, espasticidade provocada pela esclerose múltipla e náuseas e vômitos provocados por quimioterapia. No entanto em relação a outras patologias como as alterações do sono, ansiedade e depressão as informações existentes são moderadas ou limitadas para se comprovar que a sua eficácia.

Por último, para doenças como o cancro e a epilepsia ainda não existe evidência científica para corroborar a eficácia terapêutica não se podendo assim retirar nenhuma conclusão devido a esta incerteza.

Das publicações científicas e debates nos órgãos de comunicação social, tem-se a percepção inicial de que os canabinóides poderiam ser utilizados no tratamento de diversas doenças. No entanto, é evidente a sua parca disponibilidade em meio hospitalar e comunitário. Após a análise com base na evidência científica, apesar da sua utilização promissora, conclui-se que a aplicação dos canabinóides deve ser muito bem fundamentada e o seu uso deve ser ponderado. Contudo, são ainda necessárias mais pesquisas e estudos clínicos para fundamentar a sua aplicação terapêutica e calcular o seu real risco-benefício.

Capítulo VI-Bibliografía

- Abrams, D. I. (2018). European Journal of Internal Medicine The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids : An update from the National Academies of Sciences , Engineering and Medicine report. *European Journal of Internal Medicine*, 49(November 2017), 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.003>
- Abrams, D. I., Jay, C. A., Shade, S. B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., ... Petersen, K. L. (2007). Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 68(7), 515–521. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c>
- Adel, N. (2017). Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *The American Journal of Managed Care*, 23(14 Suppl), S259–S265. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978206>
- Agurell, S., Carlsson, S., Lindgren, J. E., Ohlsson, A., Gillespie, H., & Hollister, L. (1981). Interactions of Δ 11-tetrahydrocannabinol with cannabinol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabinol and cannabidiol by mass fragmentography with cannabinol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabis. *Experientia*, 37(10), 1090–1092. <https://doi.org/10.1007/BF02085029>
- Andre, C. M., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7(FEB2016), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
- Appendino, G., Chianese, G., & Tagliamonte-Scafati, O. (2011). Cannabinoids: Occurrence and Medicinal Chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, 18(7), 1085–1099. <https://doi.org/10.2174/092986711794940888>
- B. F. Tomas and M. A. ElSohly. (2015). The analytical chemistry of Cannabis: quality assessment, assurance and regulation of medicinal marijuana and cannabinoid preparations. *Elsevier*.
- Bercht, C. A., Lousberg, R. J., Küppers, F. J., Salemink, C. A., Vree, T. B., & van

- Rossum, J. M. (1973). Cannabis. VII. Identification of cannabinol methyl ether from hashish. *Journal of Chromatography*, 81(1), 163–166. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)82332-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)82332-3)
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Chagas, M. H. N., de Oliveira, D. C. G., De Martinis, B. S., Kapczinski, F., ... Crippa, J. A. S. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219–1226. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227(September), 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
- Bruni, N., Della Pepa, C., Oliaro-Bosso, S., Pessione, E., Gastaldi, D., & Dosio, F. (2018). Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules*, 23(10), 2478. <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>
- Bruni, N., Pepa, C. Della, Oliaro-Bosso, S., Pessione, E., Gastaldi, D., & Dosio, F. (2018). Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto, Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 76(1), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>
- Challapalli, P. V. ., & Stinchcomb, A. L. (2002). In vitro experiment optimization for measuring tetrahydrocannabinol skin permeation. *International Journal of Pharmaceutics*, 241(2), 329–339. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00262-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00262-4)
- Chan, W. R., Magnus, K. E., & Watson, H. A. (1976). The structure of cannabitol. *Experientia*, 32(3), 283–284. <https://doi.org/10.1007/BF01940792>
- Chandra, S.; Lata, H.; ElSohly, M. A. (2017). Cannabis sativa L.—Botany and Biotechnology (1st ed., pp. ix–x). Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG.

- Chopra, I. C., & Chopra, R. N. (1957). The use of Cannabis drugs in India. *Bulletin on Narcotics*, 9, 4–29.
- Citti, C., Braghiroli, D., Vandelli, M. A., & Cannazza, G. (2018). Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids: A critical review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 565–579. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.003>
- CLARKE, R. C., & MERLIN, M. D. (2013). CANNABIS EVOLUTION AND ETHNOBOTANY (p. 42). UNIVERSITY OF CALIFORNIA PRESS Berkeley Los Angeles London.
- Claussen, U., von Spulak, F., & Korte, F. (1968). Haschisch—XIV. *Tetrahedron*, 24(2), 1021–1023. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88051-2](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88051-2)
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- Consroe, P., & Wolkin, A. (1977). Cannabidiol--antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 201(1), 26–32. Disponible em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/850145>
- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., ... Friedman, D. (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), 791–802. <https://doi.org/10.1111/epi.12631>
- Di Marzo, V., & De Petrocellis, L. (2012). Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 367(1607), 3216–3228. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0382>
- Dinis-Oliveira, R. J. (2016). Metabolomics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol: implications in toxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 48(1), 80–87. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1137307>
- Eichler, M., Spinedi, L., Unfer-Grauwiler, S., Bodmer, M., Surber, C., Luedi, M., & Drewe, J. (2012). Heat Exposure of Cannabis sativa Extracts Affects the Pharmacokinetic and Metabolic Profile in Healthy Male Subjects. *Planta Medica*,

78(07), 686–691. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298334>

- Ellis, G. M., Mann, M. A., Judson, B. A., Schramm, N. T., & Tashchian, A. (1985). Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 38(5), 572–578. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.226>
- Elmes, M. W., Prentis, L. E., McGoldrick, L. L., Giuliano, C. J., Sweeney, J. M., Joseph, O. M., ... Kaczocha, M. (2019). FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of Δ^9 -THC. *Scientific Reports*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44108-3>
- Elsohly, M. A., Boeren, E. G., & Turner, C. E. (1978). (+/-)9,10-Dihydroxy-delta6a(10a)-tetrahydrocannabinol and (+/-)8,9-dihydroxy-delta6a(10a)-tetrahydrocannabinol: 2 new cannabinoids from *Cannabis sativa* L. *Experientia*, 34(9), 1127–1128. <https://doi.org/10.1007/BF01922908>
- Elsohly, M. A., El-Feraly, F. S., & Turner, C. E. (n.d.). Isolation and characterization of (+)-cannabitol and (-)-10-ethoxy-9-hydroxy-delta 6a[10a]-tetrahydrocannabinol: two new cannabinoids from *Cannabis sativa* L. extract. *Lloydia*, 40(3), 275–280. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/895385>
- ElSohly, M. A., & Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, 78(5), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>
- Farag, S., & Kayser, O. (2017). *Chapter 1 - The Cannabis Plant: Botanical Aspects. Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3/00001-6>
- Fellermeier, M., Eisenreich, W., Bacher, A., & Zenk, M. H. (2001). Biosynthesis of cannabinoids. Incorporation experiments with (13)C-labeled glucoses. *European Journal of Biochemistry*, 268(6), 1596–1604. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2001.02030.x>
- Fellermeier, M., & Zenk, M. H. (1998). Prenylation of olivetolate by a hemp transferase yields cannabigerolic acid, the precursor of tetrahydrocannabinol. *FEBS Letters*, 427(2), 283–285. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00450-5](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00450-5)

- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1646–1647. <https://doi.org/10.1021/ja01062a046>
- Garcia, A. N., & Salloum, I. M. (2015). Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review. *The American Journal on Addictions*, 24(7), 590–598. <https://doi.org/10.1111/ajad.12291>
- Garrett, E. R., & Hunt, C. A. (1974). Physiochemical properties, solubility, and protein binding of delta9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(7), 1056–1064. <https://doi.org/10.1002/jps.2600630705>
- Gaston, T. E., & Friedman, D. (2017). Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 70, 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.016>
- Gill, E. W., & Jones, G. (1972). Brain levels of 1 -tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice--correlation with behaviour, and the effect of the metabolic inhibitors SKF 525A and piperonyl butoxide. *Biochemical Pharmacology*, 21(16), 2237–2248. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(72\)90039-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(72)90039-1)
- Ginneken, C.A.M. van; Vree, T.B.; Breimer, D.D. ; Thijssen, H.W.H.; Rossum, J. . van. (1973). Cannabinodiol, a new hashish consituent, identified by gaschromatography-mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, (1973)Frigerio, A. (Ed.), *Proceedings of the INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON GAS CHROMATOGRAPY MASS SPECTROMETRY, Isle of Elba, Italy 1972, Pp. 111-129.*
- Gloss, D., & Vickrey, B. (2014). Cannabinoids for epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD009270. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009270.pub3>
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids.

- Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327–360. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>
- Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Arzteblatt International*, 109(29–30), 495–501. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0495>
- Guzmán, M., Duarte, M. J., Blázquez, C., Ravina, J., Rosa, M. C., Galve-Roperh, I., ... González-Feria, L. (2006). A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer*, 95(2), 197–203. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603236>
- Hanuš, L. O. (2009). Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo) cannabinoids. *Medicinal Research Reviews* 29.2, 213–271.
- Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliatalata-Scafati, O., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports*, 33(12), 1357–1392. <https://doi.org/10.1039/c6np00074f>
- Happyana, N., Agnolet, S., Muntendam, R., Van Dam, A., Schneider, B., & Kayser, O. (2013). Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal *Cannabis sativa* using LCMS and cryogenic NMR. *Phytochemistry*, 87, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.11.001>
- Hartsel, J. A., Eades, J., Hickory, B., & Makriyannis, A. (2016). *Cannabis sativa and Hemp. Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00053-X>
- Hartsel, S. C., Loh, W. H., & Robertson, L. W. (1983). Biotransformation of Cannabidiol to Cannabielsoin by Suspension Cultures of *Cannabis sativa* and *Saccharum officinarum*. *Planta Medica*, 48(1), 17–19. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969870>
- Heuberger, J. A. A. C., Guan, Z., Oyetayo, O.-O., Klumpers, L., Morrison, P. D., Beumer, T. L., ... Freijer, J. (2015). Population pharmacokinetic model of THC integrates oral, intravenous, and pulmonary dosing and characterizes short- and long-term pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(2), 209–219. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0195-5>

- Hill, A. J., Williams, C. M., Whalley, B. J., & Stephens, G. J. (2012). Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, *133*(1), 79–97. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.002>
- House, A., & Stark, D. (2002). Anxiety in medical patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *325*(7357), 207–209. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7357.207>
- Huchelmann, A., Boutry, M., & Hachez, C. (2017). Plant Glandular Trichomes: Natural Cell Factories of High Biotechnological Interest. *Plant Physiology*, *175*(1), 6–22. <https://doi.org/10.1104/pp.17.00727>
- Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*, *4*(8), 1770–1804. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152>
- Hunt, C. A., & Jones, R. T. (1980). Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *215*(1), 35–44. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6256518>
- Izzo, A. A., & Sharkey, K. A. (2010). Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacology & Therapeutics*, *126*(1), 21–38. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.12.005>
- Jourdan, T., Djaouti, L., Demizieux, L., Gresti, J., Verges, B., & Degrace, P. (2010). CB1 Antagonism Exerts Specific Molecular Effects on Visceral and Subcutaneous Fat and Reverses Liver Steatosis in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*, *59*(4), 926–934. <https://doi.org/10.2337/db09-1482>
- K Pavlova, M., & Latreille, V. (2019). Sleep Disorders. *The American Journal of Medicine*, *132*(3), 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.021>
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto-dani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*, *89*(1), 309–380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>
- Katona, I., & Freund, T. F. (2008). Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nature Medicine*, *14*(9), 923–930. <https://doi.org/10.1038/nm.f.1869>
- Keller, A., Leupin, M., Mediavilla, V., & Wintermantel, E. (2001). Influence of the growth stage of industrial hemp on chemical and physical properties of the fibres.

Industrial Crops and Products, 13(1), 35–48. [https://doi.org/10.1016/S0926-6690\(00\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S0926-6690(00)00051-0)

Koppel, B. S., Brust, J. C. M., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., & Gloss, D. (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(17), 1556–1563. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>

Küppers, F. J. E. M., Lousberg, R. J. J. C., Bercht, C. A. L., Salemink, C. A., Terlouw, J. K., Heerma, W., & Laven, A. (1973). Cannabis—VIII. *Tetrahedron*, 29(18), 2797–2802. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93404-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93404-0)

Li, H. (1975). The origin and use of Cannabis in Eastern Asia. In *Cannabis and Culture* (In Rubin, pp. 51–62).

Linnaeus, C. (1800). *Species plantarum*. In vol 3. Impensis GC Nauk.

Lodzki, M., Godin, B., Rakou, L., Mechoulam, R., Gallily, R., & Touitou, E. (2003). Cannabidiol—transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *Journal of Controlled Release*, 93(3), 377–387. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.09.001>

Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>

Lucas, C. J., Galettis, P., Song, S., Solowij, N., Reuter, S. E., Schneider, J., & Martin, J. H. (2018). Cannabinoid Disposition After Human Intraperitoneal Use: An Insight Into Intraperitoneal Pharmacokinetic Properties in Metastatic Cancer. *Clinical Therapeutics*, 40(9), 1442–1447. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.12.008>

Maccarrone, M., Bab, I., Bíró, T., Cabral, G. A., Dey, S. K., Di Marzo, V., ... Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(5), 277–296. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.008>

MacGillivray, N. (2017). Sir William Brooke O’Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric

- telegraphy. *Journal of Medical Biography*, 25(3), 186–196. <https://doi.org/10.1177/0967772015596276>
- Mackie, K. (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (168), 299–325. https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_10
- Martin, J. H., Schneider, J., Lucas, C. J., & Galettis, P. (2018). Exogenous Cannabinoid Efficacy: Merely a Pharmacokinetic Interaction? *Clinical Pharmacokinetics*, 57(5), 539–545. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0599-0>
- McPhail, A. T., ElSohly, H. N., Turner, C. E., & ElSohly, M. A. (1984). Stereochemical Assignments for the Two Enantiomeric Pairs of 9,10-Dihydroxy- Δ 6a(10a) - Tetrahydrocannabinols. X-Ray Crystal Structure Analysis of (\pm) Trans-cannabitrinol. *Journal of Natural Products*, 47(1), 138–142. <https://doi.org/10.1021/np50031a020>
- Mechoulam, R., Fride, E., & Di Marzo, V. (1998). Endocannabinoids. *European Journal of Pharmacology*, 359(1), 1–18. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00649-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00649-9)
- Mikes, F., Hofmann, A., & Waser, P. G. (1971). Identification of (-)-delta 9-6a,10a-trans-tetrahydrocannabinol and two of its metabolites in rats by use of combination gas chromatography-mass spectrometry and mass fragmentography. *Biochemical Pharmacology*, 20(9), 2469–2476. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(71\)90247-4](https://doi.org/10.1016/0006-2952(71)90247-4)
- Morimoto, S., Komatsu, K., Taura, F., & Shoyama, Y. (1997). Enzymological Evidence for Cannabichromenic Acid Biosynthesis. *Journal of Natural Products*, 60(8), 854–857. <https://doi.org/10.1021/np970210y>
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61–65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
- Murataeva, N., Straiker, A., & Mackie, K. (2014). Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *British Journal of Pharmacology*, 171(6), 1379–1391. <https://doi.org/10.1111/bph.12411>
- Newmeyer, M. N., Swortwood, M. J., Barnes, A. J., Abulseoud, O. A., Scheidweiler, K.

- B., & Huestis, M. A. (2016). Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake. *Clinical Chemistry*, 62(12), 1579–1592. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263475>
- O'Shaughnessy, W. B. (1839). On the preparations of the Indian Hemp, or Gunjah. *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal*, 8, 421-461.
- Obata, Y., & Ishikawa, Y. (1966). Studies on the Constituents of Hemp Plant (*Cannabis sativa* L.). *Agricultural and Biological Chemistry*, 30(6), 619–620. <https://doi.org/10.1080/00021369.1966.10858651>
- Ohlsson, A., Lindgren, J.-E., Andersson, S., Agurell, S., Gillespie, H., & Hollister, L. E. (1986). Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biological Mass Spectrometry*, 13(2), 77–83. <https://doi.org/10.1002/bms.1200130206>
- Ohlsson, A., Lindgren, J. E., Wahlen, A., Agurell, S., Hollister, L. E., & Gillespie, H. K. (1980). Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 28(3), 409–416. <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.181>
- Organization, W. H. (n.d.). Depression. Consultado a 15 de Novembro de 2020, em https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1
- Pacher, P., Bátkai, S., & Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 389–462. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>
- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 199–215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>

- Pertwee, R. G. (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 367(1607), 3353–3363. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0381>
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P. H., Di Marzo, V., Elphick, M. R., ... Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological Reviews*, 62(4), 588–631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>
- Piluzza, G., Delogu, G., Cabras, A., Marceddu, S., & Bullitta, S. (2013). Differentiation between fiber and drug types of hemp (*Cannabis sativa* L.) from a collection of wild and domesticated accessions. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 60(8), 2331–2342. <https://doi.org/10.1007/s10722-013-0001-5>
- Pisanti, S., & Bifulco, M. (2019). Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8342–8351. <https://doi.org/10.1002/jcp.27725>
- Robert J.J.Ch, L., Ludwig Bercht, C. A., van Ooyen, R., & Spronck, H. J. W. (1977). Cannabinodiol: Conclusive identification and synthesis of a new cannabinoid from *Cannabis sativa*. *Phytochemistry*, 16(5), 595–597. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(77\)80023-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(77)80023-X)
- Rocha, F. C. M., Dos Santos Júnior, J. G., Stefano, S. C., & da Silveira, D. X. (2014). Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 116(1), 11–24. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1277-1>
- Roy, P. S., & Saikia, B. J. (n.d.). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*, 53(3), 441–442. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
- Russo, E. B., Jiang, H.-E., Li, X., Sutton, A., Carboni, A., del Bianco, F., ... Li, C.-S.

- (2008). Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *Journal of Experimental Botany*, 59(15), 4171–4182. <https://doi.org/10.1093/jxb/ern260>
- Ryrfeldt, A., Ramsay, C. H., Nilsson, I. M., Widman, M., & Agurell, S. (1973). Whole-body autoradiography of 1-tetrahydrocannabinol and 1(6)-tetrahydrocannabinol in mouse. Pharmacokinetic aspects of 1-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 10(1), 13–28. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4196483>
- Savonenko, A. V., Melnikova, T., Wang, Y., Ravert, H., Gao, Y., Koppel, J., ... Horti, A. G. (2015). Cannabinoid CB2 Receptors in a Mouse Model of A β Amyloidosis: Immunohistochemical Analysis and Suitability as a PET Biomarker of Neuroinflammation. *PLOS ONE*, 10(6), e0129618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129618>
- Schrot, R. J., & Hubbard, J. R. (2016). Cannabinoids: Medical implications. *Annals of Medicine*, 48(3), 128–141. <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1145794>
- Shani, A., & Mechoulam, R. (1970). A new type of cannabinoid. Synthesis of cannabielsoic acid A by a novel photo-oxidative cyclisation. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (5), 273. <https://doi.org/10.1039/c29700000273>
- Shenglong Zou, U. K. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>
- Shoyama, Y., Hirano, H., & Nishioka, I. (1984). Biosynthesis of propyl cannabinoid acid and its biosynthetic relationship with pentyl and methyl cannabinoid acids. *Phytochemistry*, 23(9), 1909–1912. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)84939-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)84939-0)
- Shoyama, Y., Takeuchi, A., Taura, F., Tamada, T., Adachi, M., Kuroki, R., ... Morimoto, S. (2005). Crystallization of Delta1-tetrahydrocannabinolic acid (THCA) synthase from *Cannabis sativa*. *Acta Crystallographica. Section F, Structural Biology and Crystallization Communications*, 61(Pt 8), 799–801. <https://doi.org/10.1107/S1744309105023365>

- Shoyama, Y., Yagi, M., Nishioka, I., & Yamauchi, T. (1975). Biosynthesis of cannabinoid acids. *Phytochemistry*, *14*(10), 2189–2192. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)91096-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)91096-3)
- Sim, L. J., Hampson, R. E., Deadwyler, S. A., & Childers, S. R. (1996). Effects of Chronic Treatment with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Cannabinoid-Stimulated [35 S]GTP γ S Autoradiography in Rat Brain. *The Journal of Neuroscience*, *16*(24), 8057–8066. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-24-08057.1996>
- Sirikantaramas, S., Morimoto, S., Shoyama, Y., Ishikawa, Y., Wada, Y., Shoyama, Y., & Taura, F. (2004). The gene controlling marijuana psychoactivity: molecular cloning and heterologous expression of Delta1-tetrahydrocannabinolic acid synthase from *Cannabis sativa* L. *The Journal of Biological Chemistry*, *279*(38), 39767–39774. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403693200>
- Sirikantaramas, S., Taura, F., Morimoto, S., & Shoyama, Y. (2007). Recent advances in *Cannabis sativa* research: biosynthetic studies and its potential in biotechnology. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *8*(4), 237–243. <https://doi.org/10.2174/138920107781387456>
- Solowij, N., Broyd, S. J., van Hell, H. H., & Hazekamp, A. (2014). A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation. *BMC Pharmacology and Toxicology*, *15*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-58>
- Stinchcomb, A. L., Valiveti, S., Hammell, D. C., & Ramsey, D. R. (2004). Human skin permeation of Δ^8 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *56*(3), 291–297. <https://doi.org/10.1211/0022357022791>
- Stucky, C. L., Gold, M. S., & Zhang, X. (2001). Mechanisms of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(21), 11845–11846. <https://doi.org/10.1073/pnas.211373398>
- Tam, J., Trembovler, V., Di Marzo, V., Petrosino, S., Leo, G., Alexandrovich, A., ... Bab, I. (2008). The cannabinoid CB1 receptor regulates bone formation by modulating adrenergic signaling. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *22*(1), 285–294.

<https://doi.org/10.1096/fj.06-7957com>

Taura, F., Morimoto, S., & Shoyama, Y. (1996). Purification and characterization of cannabidiolic-acid synthase from *Cannabis sativa* L.. Biochemical analysis of a novel enzyme that catalyzes the oxidocyclization of cannabigerolic acid to cannabidiolic acid. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(29), 17411–17416. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.29.17411>

Taura, F., Sirikantaramas, S., Shoyama, Y., Shoyama, Y., & Morimoto, S. (2007). Phytocannabinoids in *Cannabis sativa*: recent studies on biosynthetic enzymes. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1649–1663. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790145>

The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids. (2017). Washington, D.C.: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>

Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)

Timpone, J. G., Wright, D. J., Li, N., Egorin, M. J., Enama, M. E., Mayers, J., & Galetto, G. (1997). The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 13(4), 305–315. <https://doi.org/10.1089/aid.1997.13.305>

Tsou, K., Brown, S., Sañudo-Peña, M. ., Mackie, K., & Walker, J. . (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83(2), 393–411. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00436-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00436-3)

Turcotte, D., Doupe, M., Torabi, M., Gomori, A., Ethans, K., Esfahani, F., ... Namaka, M. (2015). Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 16(1), 149–159. <https://doi.org/10.1111/pme.12569>

TURNER, C. E., & ELSOHL, M. A. (1981). Biological Activity of Cannabichromene, its Homologs and Isomers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 21(S1), 283S–291S. <https://doi.org/10.1002/j.1552->

4604.1981.tb02606.x

- Turner, C. E., Elsohly, M. A., & Boeren, E. G. (n.d.). Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents. *Journal of Natural Products*, 43(2), 169–234. <https://doi.org/10.1021/np50008a001>
- Uliss, D. B., Razdan, R. K., & Dalzell, H. C. (1974). Stereospecific intramolecular epoxide cleavage by phenolate anion. Synthesis of novel and biologically active cannabinoids. *Journal of the American Chemical Society*, 96(23), 7372–7374. <https://doi.org/10.1021/ja00830a045>
- Vree, T. B., Breimer, D. D., van Ginneken, C. A., & van Rossum, J. M. (1972). Gas chromatography of cannabis constituents and their synthetic derivatives. *Journal of Chromatography*, 74(2), 209–224. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)86151-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)86151-3)
- Wall, M. E., & Perez-Reyes, M. (n.d.). The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *Journal of Clinical Pharmacology*, 21(S1), 178S–189S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02594.x>
- Wall, M. E., Sadler, B. M., Brine, D., Taylor, H., & Perez-Reyes, M. (1983). Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 34(3), 352–363. <https://doi.org/10.1038/clpt.1983.179>
- Ware, M. A., Fitzcharles, M.-A., Joseph, L., & Shir, Y. (2010). The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*, 110(2), 604–610. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c76f70>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Wray. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(5), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Zajicek, J. P., & Apostu, V. I. (2011). Role of Cannabinoids in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 25(3), 187–201. <https://doi.org/10.2165/11539000-000000000-00000>

Zendulka, O., Dovrtělová, G., Nosková, K., Turjap, M., Šulcová, A., Hanuš, L., & Juřica, J. (2016). Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Current Drug Metabolism*, *17*(3), 206–226.
<https://doi.org/10.2174/1389200217666151210142051>